

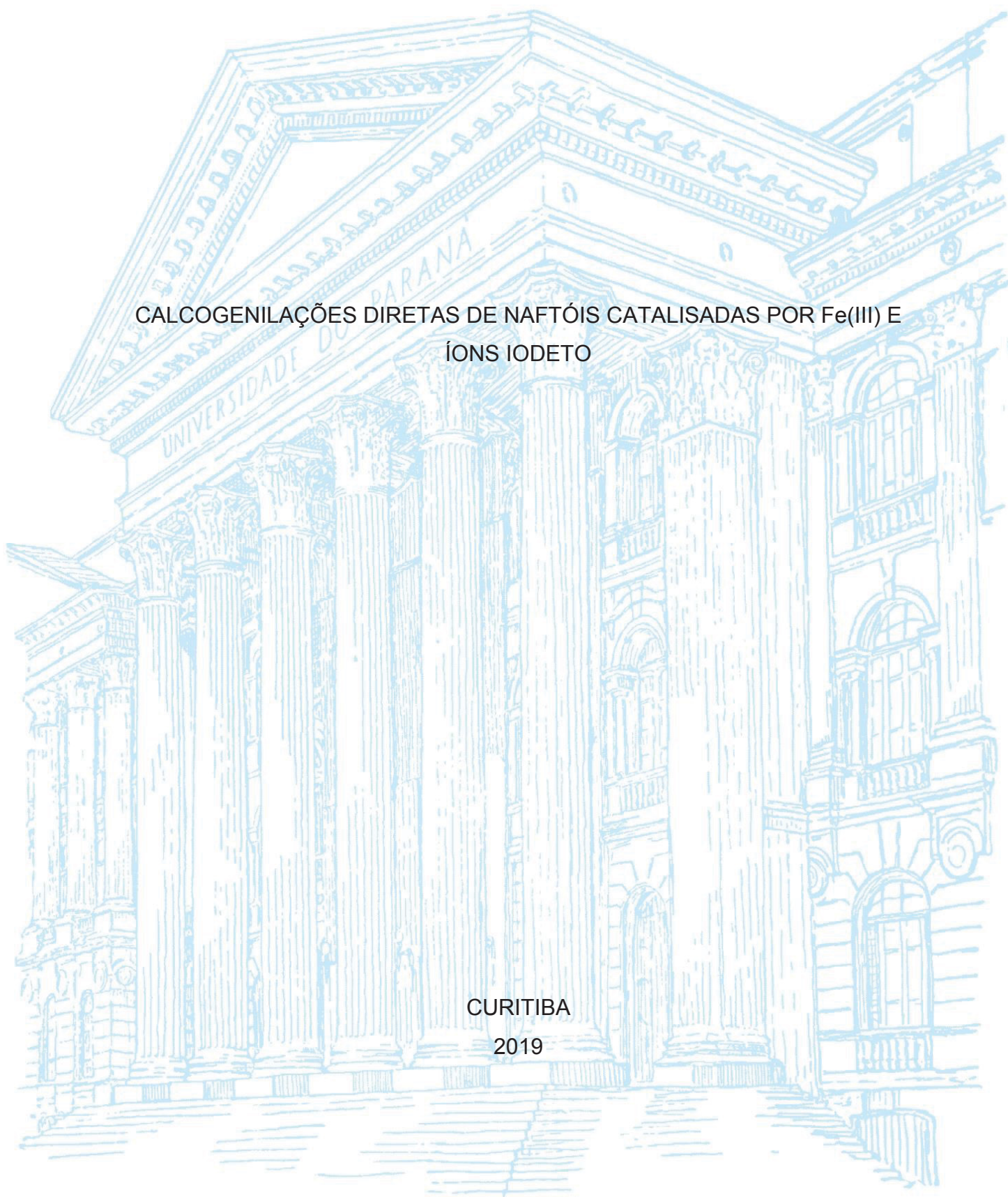
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER

CALCOGENILAÇÕES DIRETAS DE NAFTÓIS CATALISADAS POR Fe(III) E
ÍONS IODETO

CURITIBA

2019



DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER

CALCOGENILAÇÕES DIRETAS DE NAFTÓIS CATALISADAS POR Fe(III) E
ÍONS IODETO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

CURITIBA

2019

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

S444c Seckler, Diego Eduardo Lima
 Calcogenilações direta de naftóis catalisadas por Fe(III) e íons iodeto
 [recurso eletrônico] / Diego Eduardo Lima Seckler. – Curitiba, 2019.

 Dissertação – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas,
 Programa de Pós – Graduação em Química, 2019.

 Orientador: Daniel da Silveira Rampon.

 1. Iodetos. 2. Ressonância magnética nuclear. 3. Química orgânica. I.
 Universidade Federal do Paraná. II. Rampon, Daniel da Silveira. III. Título.

CDD: 547

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA – 40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER** intitulada: **CALCOGENILAÇÕES DIRETAS DE 2-NAFTÓIS CATALISADAS POR Fe(III) E ÍONS IODETO**, sob orientação do Prof. Dr. DANIEL DA SILVEIRA RAMPON, que após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Julho de 2019.

DANIEL DA SILVEIRA RAMPON

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RENAN BORSOI CAMPOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ)

As duas mulheres da minha vida, Ni e Lari.

AGRADECIMENTOS

Já dizia Antístenes: agradecimento é a memória do coração.

Ni e Lari, obrigado. Meus alicerces, minhas inspirações e as joias mais preciosas da minha vida. Sem vocês nada disso teria sentido. Ao meu pai (*Eduardo, in memoriam*), que sempre me dizia: estude filho, você vai longe. Só Deus sabe o quanto eu gostaria que você estivesse aqui agora (...). Isso é para você. Ao meu irmão, Thiago, que é cabeça dura, mas tem um coração bom.

Ao meu orientador, Daniel Rampon, pela confiança depositada em mim durante essa intensa jornada de orientação, pelos aprendizados e pelas experiências adquiridas durante o desenvolvimento desse trabalho, obrigado. Ao professor Ronilson pela descontração e simplicidade no jeito de ser. Edu, obrigado por sempre se dispor a ajudar e compartilhar ideias e conhecimentos. Minha admiração por você é imensurável. Ao David, pelas palhaçadas e descontração. Não conheci um X9 tão perfeito quanto você (mesmo sabendo que era sem querer). Elise, mesmo casca grossa, tem o coração mais derretido que manteiga. Gabriel Silvério, você é sensacional. Pedro, mano, você é fora de sério, inteligente demais.

Fábio Alves, Éder e Henrique, amo vocês. Mesmo há 400 Km de distância, sempre se mantiveram presentes. Fernando, Ivan e todos os amigos de São Paulo, que sempre foram meu lar.

Aos amigos do CEPESQ, pelas risadas, conversas de boteco, churrascos, vocês foram essenciais. A Mara do LASQUE sempre solícita e de um coração enorme. Ao Geraldo, um cara que não mediu esforços para atender às solicitações feitas por nós com disposição e profissionalismo. O cara do “garra não, sô”.

A morena que me desestrutura toda vez que chega perto, Francielli Sousa Santana, obrigado. Você foi incentivo, motivação quando não havia. Nós dois sabemos o que isso daqui significa.

Aos professores que durante essa trajetória proporcionaram amadurecimento científico, aprendizado e discussões enriquecedoras. Em um momento de desmonte da universidade, vocês são resistência. E aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e a UFPR.

“Quando se nasce pobre, ser estudioso é a maior rebeldia contra o sistema”. (Anônimo, 2019).

RESUMO

Essa dissertação de mestrado apresenta os resultados obtidos no desenvolvimento de uma metodologia para síntese de 1-organocalcogeno-2-naftóis a partir de 2-naftóis e dicalcogenetos de diorganoila (S e Se) utilizando fontes de Fe(III) e íons iodeto como catalisadores. O ferro é o metal de transição mais abundante na crosta terrestre, tornando os estudos perante as suas aplicações sintéticas muito relevantes em uma sociedade consciente de seus recursos naturais. Estudos recentes demonstram que a combinação de Fe(III) e íons iodetos são abordagens interessantes para a preparação *in situ* de iodo molecular, um eficiente catalisador para diversas reações. Nesse contexto, diversos parâmetros da reação modelo entre o 2-naftol (**6**) e disseleneto de difenila (**70a**) foram investigados, sendo eles: a natureza dos catalisadores de ferro e íons haletos, quantidade dos catalisadores, solvente, tempo, temperatura, aditivos e atmosfera do sistema. A condição reacional otimizada forneceu 97% de rendimento isolado do 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**), empregando FeCl₃ (5,0 mol%) e KI (5,0 mol%) como catalisadores, sulfóxido de dimetila (DMSO) como solvente, e temperatura de 110 °C por 24 h. O produto (**64a**) foi caracterizado por espectrometria de massas (EM) de baixa resolução, ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, que confirmaram a formação do produto esperado (**64a**). O rendimento das reações foram determinados por cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas (CG-EM) usando antraceno como referência. Os efeitos dos substituintes nos dicalcogenetos de diorganoila (S, Se) foram avaliados no escopo da reação, e os produtos desejados foram obtidos com rendimentos entre 50-97%. Como aplicação dessa metodologia, foi proposta uma rota sintética para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos contendo o fragmento molecular 1-fenilseleno-2-alcóxinaftaleno (**106**). Como primeira etapa, a reação entre o cloreto de 4-toluenossulfonila e o álcool propargílico forneceu o tosilato propargílico (**113**) em 98% de rendimento. Na próxima etapa, a alquilação deste composto com o 2-naftol (**6**) em meio básico produziu o 2-(2-propinil-1-oxi)naftaleno (**110**) em 94% de rendimento. Esse alquino terminal foi submetido a uma cicloadição CuAAC (*Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) com a azido(metilbenzeno) (**111**), fornecendo o 4-[(2-naftaleniloxi)metil]-1-(fenilmetil)-1,2,3-triazol (**106**) em 96% de rendimento. A reação de selenilação com o sistema FeCl₃/KI do intermediário (**106**) encontra-se sob investigação.

Palavras-chave: Calcogenilações diretas. Organocalcogênios. Naftóis. Fe(III). Íons iodeto.

ABSTRACT

This dissertation aims to present the results related to the development of a new methodology for the synthesis of 1-organochalcogen-2-naphthol, from 2-naphthol and diaryl dichalcogenides using iron(III) chloride and KI as catalysts. Iron is the most abundant transition metal in the earth's crust, which makes the study of its synthetic applications very relevant in a society aware of its natural resources. Recent reports demonstrate that the combination of Fe(III) and iodide ions appears as an interesting approach to the *in situ* preparation of molecular iodine, an efficient catalyst for several chemical reactions. In this sense, different parameters between 2-naphthol (**6**) and dichalcogenides (**70a**) were evaluated, being they; the nature of the catalyst, catalytic load, solvent, time, temperature, presence of additives and reaction atmosphere. The best reaction condition yielded 1-phenylseleno- 2-naphthol (**64a**) in 97% isolated yield using FeCl₃ (5 mol%) as catalyst, KI (5 mol%) as additive in dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent under heating at 110 ° C for 24 hours. The product (**64a**) was characterized by mass spectrometry (MS) and ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR), suggesting that desired product was obtained. The yields of the catalytic tests were determined by the gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) using anthracene as reference. In addition, the substituents effects on the reaction scope were evaluated using substituted diaryl diselenides and disulfides, affording the desired products in yield range 50-97%. As application of research and methodology, the synthetic route for 1,2,3-triazol-1,4-disubstituted was made. In the first step, the reaction with p-Toluenesulfonyl chloride and propargylic alcohol, afforded 2-propyn-1-ol,1-(4-mehtylbenzene)sulfonate (**115**) in 98% yield. The next step, 2-naphthol was alkylated to obtain the corresponding 2-(2-propyn-1-yloxy)naphtalene (**112**) in 94% yield employing the basic medium reacional. The copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC) employing 2-(2-propyn-1-yloxy)naphtalene with benzene(azidomethyl) (**111**) afforded 4-[(1-naphtalenyloxy)methyl]-1-(phenylmehtyl)-1,2,3-triazole (**110**) in 96% yield. The selenylation of this compound is under investigation.

Key-words: Direct chalcogenylation. Organoselenium. 2-naphthol. Iron(III). iodine ions.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: SEAr comparativa entre benzeno e fenol.....	21
Esquema 2: Mecanismo geral das substituições eletrofílicas aromáticas e diagrama de energia potencial para SEAr.....	22
Esquema 3: Complexos σ formados na adição de um E^+ genérico ao 2-naftol (6).....	23
Esquema 4: Formas canônicas pela TLV na SEAr no C1 do 2-naftol (6).....	23
Esquema 5: Formas canônicas pela TLV do complexo σ formado na SEAr C3- do 2-naftol (6)	24
Esquema 6: Substituição eletrofílica aromática em C2 e C4 no 1-naftol (5) empregando sais de arenodiazônio (ArN_2Cl).....	26
Esquema 7: Sulfenilação de indoís e 2-naftóis catalisada por vanádio	29
Esquema 8: Ciclo catalítico da sulfenilação direta de indóis ou naftóis empregando tióis e $VO(acac)_2$ como catalisador	30
Esquema 9: Sulfenilação direta de 2-naftóis (6) e 2-naftilaminas (60) utilizando arilsulfonil hidrazidas e iodo molecular como catalisador	31
Esquema 10: Calcogenilação direta dos arenos bicíclicos 6, 62, 60 e 63 catalisada por I_2	32
Esquema 11: Ciclo catalítico proposto para calcogenilação de 2-naftóis catalisada por I_2	33
Esquema 12: Características de reatividade para ferro como ácido de Lewis.....	35
Esquema 13: Acilação de Friedel-Crafts do mesitileno (77) catalisada por $FeCl_3$ sem racemização do centro estereogênico na posição α ao cloreto de acila (78).....	36
Esquema 14: Alquilação α de compostos 1,3-dicarbonílicos (81) com sais de $Fe(III)$ e álcoois benzílicos (80).....	36
Esquema 15: Alquilação de benzamidas (83) utilizando álcoois benzílicos (80) catalisada por $Fe(III)$	37
Esquema 16: Síntese de cetonas dissustituídas na posição β (86) utilizando álcoois benzílicos (80), alcinos terminais (85) e catalisadores de $Fe(III)$	37
Esquema 17: Ciclo catalítico proposto para a formação de cetonas dissustituídas na posição β (86) empregando álcoois benzílicos (80), alcinos terminais (85) e catalisadores de $Fe(III)$	38

Esquema 18: Síntese de benzocalcogenofenos fundidos (92) utilizando 1,3-butadienos-1,4-dissubstituídos (91), dicalcogenetos de diorganoila (58, 70) e FeCl ₃	39
Esquema 19: Mecanismo proposto para síntese de benzocalcogenofenos fundidos (95) utilizando 1,3-butadienos-1,4-dissubstituídos (94), dicalcogenetos de diorganoila (70) e FeCl ₃	40
Esquema 20: Calcogenilação direta de indóis catalisada por FeCl ₃ e KI.....	41
Esquema 21: Ciclo catalítico para calcogenilação direta de indóis catalisada por FeCl ₃ e KI.....	42
Esquema 22: Avaliação das melhores condições reacionais para calcogenilação direta do 2-naftol (6) utilizando disseleneto de difenila (70a).....	43
Esquema 23: Escopo da reação de calcogenilação regioseletiva na posição 1 de 2-naftóis (6) utilizando dicalcogenetos de diorganoila (58a-d, 70a-h), Fe(III) e íons iodeto	44
Esquema 24: Avaliação da selenilação direta de (102) utilizando as condições aprimoradas com fontes de Fe(III) e íons iodeto como catalisadores na síntese de (103).....	44
Esquema 25: Teste de estabilidade do 1-fenilseleno-2-naftol (64a).....	51
Esquema 26: Controle experimental para determinação do ciclo catalítico.....	57
Esquema 27: Proposta do Ciclo catalítico para selenilação direta de 2-naftol (6).....	58
Esquema 28: Análise retrosintética para síntese do composto (103).....	63
Esquema 29: Alquilação de (6) aplicado na preparação de (104).....	64
Esquema 30: Rota sintética aplicada para a síntese do material de partida (102) para expansão da metodologia de calcogenilação direta utilizando-se FeCl ₃ e KI ..	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas moleculares de alguns arenos representativos.....	18
Figura 2: Estruturas moleculares do 1-naftol (5) e 2-naftol(6).....	18
Figura 3: Compostos bioativos relevantes oriundos de naftóis.....	19
Figura 4: Derivados naftóis de origem natural.....	20
Figura 5: Aminoácidos contendo os átomos de enxofre e selênio.....	27
Figura 6: Compostos orgânicos contendo selênio com propriedades farmacológicas relevantes.....	28
Figura 7: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 1-fenilseleno-2-naftol (71).....	47
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-fenilseleno-2-naftol (64a).....	48
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do 1-fenilseleno-2-naftol (64a).....	49
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de (104).....	64
Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de (104).....	65
Figura 12: Análise comparativa dos cromatogramas para construção da curva de quantificação.....	71
Figura 13: Curva de calibração para quantificação de rendimento de (64a).....	72
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(fenilseleno)-2-naftol (64a).....	88
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(fenilseleno)-2-naftol (64a).....	88
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenilseleno)-2-naftol (64b).....	89
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofenilseleno)-2-naftol (64b).....	89
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-2-naftol (64c).....	90
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-2-naftol (64c).....	90
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(4-metóxfenilseleno)-2-naftol (64d).....	91

Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(4-metóxfenilseleno)-2-naftol (64d).....	91
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(p-toluiseleno)-2-naftol (64).....	92
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(p-toluiseleno)-2-naftol (64e).....	92
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(mesitilseleno)-2-naftol (64f).....	93
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(mesitilseleno)-2-naftol (64f).....	93
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(naftil-1-seleno)-2-naftol (64g).....	94
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(naftil-1-seleno)-2-naftol (64g).....	94
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(butilseleno)-2-naftol (64h).....	95
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(butilseleno)-2-naftol (64h).....	95
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(feniltio)-2-naftol (59a).....	96
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(feniltio)-2-naftol (59a).....	96
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(4-fluorofeniltio)-2-naftol (59b).....	97
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(4-fluorofeniltio)-2-naftol (59b).....	97
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(4-metóxfeniltio)-2-naftol (59c).....	98
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(4-metóxfeniltio)-2-naftol (59c).....	98
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofeniltio)-2-naftol (59d).....	99
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 1-(4-clorofeniltio)-2-naftol (59d).....	99

Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (104).....	100
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (104).....	100
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (azidometil)benzeno (105).....	101
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (azidometil)benzeno (105).....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de pKa em H ₂ O e DMSO do fenol, 1-naftol (5) e 2-naftol (6)...	20
Tabela 2: Otimização das condições reacionais para a selenilação direta do 2-naftol (6) com disseleneto de difenila (70a), utilizando FeCl ₃ e KI como catalisadores.....	46
Tabela 3: Avaliação do efeito da temperatura na selenilação direta do 2-naftol (6) utilizando disseleneto de difenila (70a), FeCl ₃ e KI em DMSO.....	50
Tabela 4: Avaliação do efeito do tempo na selenilação direta do 2-naftol (6) utilizando disseleneto de difenila (70a), FeCl ₃ e KI em DMSO.....	52
Tabela 5: Avaliação do efeito do solvente para a selenilação direta do 2-naftol (6) com disseleneto de difenila (70a), utilizando FeCl ₃ e KI como catalisadores.....	53
Tabela 6: Avaliação do efeito dos íons haletos na selenilação direta do 2-naftol (6) utilizando disseleneto de difenila (70a), FeCl ₃ e KI em DMSO.....	55
Tabela 7: Otimização das fontes de ferro para a selenilação direta do 2-naftol (6) com disseleneto de difenila (70a) e KI como catalisador.....	56
Tabela 8: Escopo reacional para selenilação direta de 2-naftol (6).....	60
Tabela 9: Escopo reacional para sulfenilação direta de 2-naftol (6).....	62

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CG-EM – Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massas

COX-2 – Ciclooxigenase – 2

d – Duplete

Da – Dalton

DCE – 1,2 – Dicloroetano

DFT – Teoria do funcional da densidade

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Sulfóxido de dimetila

EM – Espectrometria de massas

ERO's – Espécies reativas de oxigênio

eV – Elétron-volt

FDA – *Food and Drug Administration* (agência reguladora da segurança alimentar e fármacos do EUA)

GPx – Glutathionas Peroxidases

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HSAB – *Hard and soft acids and bases* (Teoria dos ácidos e bases duros e moles)

IE – Impacto de elétrons

m – Multiplete

NMP – *N*-metilpirrolidona

RMN – Ressonância magnética nuclear

s – Simpleto

SEAr – Substituição eletrofílica aromática

SeCys – Selenocisteína

THF – Tetraidrofurano

TEMPO - *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

BQ – Benzoquinona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1 Naftóis e suas Aplicações Sintéticas	18
2.2 Calcogenilações Diretas de Naftóis.....	26
2.3 Reações Orgânicas Catalisadas por Fe(III).....	33
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivos Específicos	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	67
6 MATERIAIS E MÉTODOS	68
6.1 Materiais e Métodos Gerais.....	68
6.2 Curva de Calibração para determinação do rendimento via CG-MS.....	69
6.3 Quantificação de 1-fenilselenil-2-naftol (72a) por CG-EM	72
6.4 Procedimento para calcogenilação (S, Se) do 2-naftol usando FeCl ₃ e KI.....	73
6.5 Síntese do 2-propinil-1-ol, 1-(4-metilbenzeno sulfonato) (113) ¹⁰²	73
6.6 Síntese do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (110) ¹⁰³	74
6.7 Síntese da (azidometil)benzeno (109).....	74
6.8 Síntese do 4-[(2-naftaleniloxi)metil]-1-(fenilmetil)-1,2,3-triazol (106)	74
7 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	75
8 PRODUÇÃO CIENTÍFICA	78
9 REFERÊNCIAS.....	79
10 ANEXO 1 – ESPECTROS SELECIONADOS	88

1 INTRODUÇÃO

Compostos aromáticos benzenóides, ou arenos, são substâncias importantes em inúmeras aplicações acadêmicas e industriais.¹ Algumas aplicações industriais reconhecidas dos arenos envolvem a preparação de corantes, perfumes, nanotubos de carbono, medicamentos, cristais líquidos, diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), entre outros.² Dentre os arenos, os naftóis se destacam como reagentes versáteis para obtenção de produtos com interesse farmacológico industrial, como o naproxeno e propranolol.³

Do ponto de vista sintético, considerando que naftóis são arenos ricos eletronicamente, a funcionalização dessa classe de compostos ocorre majoritariamente através de uma ampla variedade de substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr) com os mais diversos eletrófilos.¹⁻³ Apesar das inúmeras metodologias, reagentes eletrofílicos de enxofre ou selênio isolados ou preparados *in situ* foram pouco explorados na funcionalização de naftóis, o que causa surpresa, tendo em vista as relevantes aplicações biológicas e tecnológicas que compostos organocalcogênicos (S e Se) podem exibir.⁴

Diversas reações utilizando metais de transição como catalisadores surgiram recentemente para a calcogenilação de naftóis ou heteroarenos.⁵ Apesar das suas utilidades, estas abordagens estão restritas a reagentes de alto custo e baixa disponibilidade. Nesse contexto, o ferro, sendo o metal de transição mais abundante na crosta terrestre, surge como uma possibilidade sustentável e inovadora para funcionalização de naftóis com fragmentos organocalcogênicos através de reações simples e robustas.⁶

Dessa maneira, o estudo e compreensão das calcogenilações de naftóis com catalisadores de ferro tornam-se relevantes, considerando-se as inúmeras vantagens que esse metal de transição pode oferecer, como também as diversas propriedades físicas e biológicas distintas que naftóis contendo selênio ou enxofre podem apresentar.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Naftóis e suas Aplicações Sintéticas

Compostos aromáticos benzenóides, também denominados de arenos, são hidrocarbonetos baseados no benzeno como estrutura fundamental.¹ O benzeno (**1**) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos como o naftaleno (**2**), antraceno (**3**) e fenantreno (**4**), são alguns exemplos de arenos (**Figura 1**).

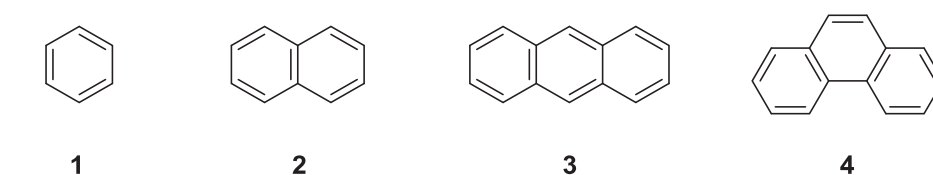


Figura 1: Estruturas moleculares de alguns arenos representativos.¹

Os arenos contendo uma ou mais hidroxilas ligadas diretamente ao anel aromático são definidos como fenóis,⁷ um grupo funcional amplamente presente em moléculas naturais e sintéticas, que exhibe diversas características relevantes do ponto de vista industrial e acadêmico.⁸ Nessa classe de substâncias, os isômeros constitucionais (regioisômeros)^{1,7} 1-naftol (**5**) e 2-naftol (**6**), também chamados de α -naftol e β -naftol respectivamente (**Figura 2**), se destacam como precursores de compostos bioativos importantes com propriedades anti-hipertensivas,⁹ anti-inflamatórias,^{10,11} antimicrobianas,¹¹ antimaláricas¹⁰ e antivirais.¹²

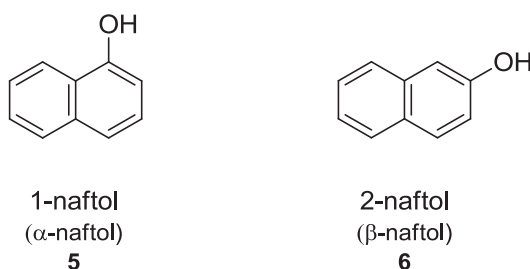


Figura 2: Estruturas moleculares do 1-naftol (**5**) e 2-naftol (**6**).

Alguns exemplos importantes de compostos bioativos sintéticos derivados de naftóis e comercializados como racematos são o propranolol (**7**), um dos anti-hipertensivos mais vendidos atualmente, e a primaquina (**8**), desenvolvida durante a segunda guerra mundial para o combate à malária. Por outro lado, o (*S*)-naproxeno

(9) é um anti-inflamatório não-esteroidal com ações analgésica e antitérmica, amplamente utilizado na medicina moderna (**Figura 3**).³

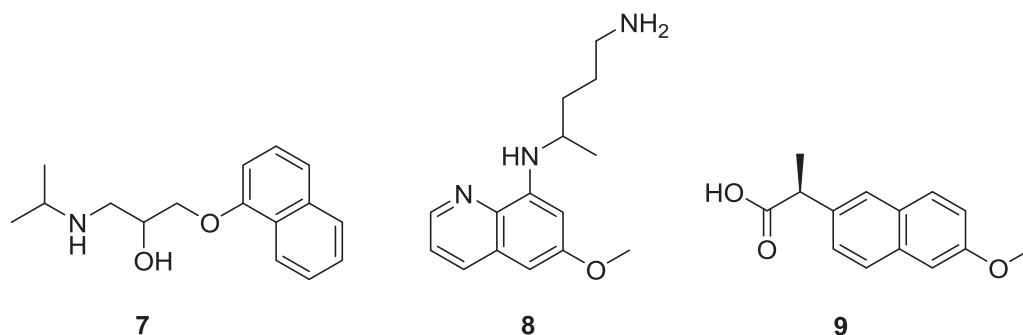


Figura 3: Compostos bioativos relevantes oriundos de naftóis.

Os naftóis substituídos também são amplamente empregados para preparação de azobenzenos através do acoplamento azo com sais de arenodiazônio.⁷ Os azobenzenos possuem aplicabilidade industrial destacada como corantes, aditivos alimentícios, sensores, iniciadores radiculares, entre outras utilidades.¹³ Além disso, grupos azo conjugados ($R'-N=N-R''$, $R = (\text{hetero})\text{arenos}$) são cromóforos relevantes e de síntese simples, que compõe a estrutura molecular fundamental de vários corantes importantes, como os naftóis vermelhos, ou do inglês *naphthols red*.¹³

Dentre os derivados de naftóis de origem natural, destacam-se o gossipol (**10**), uma substância sintetizada por plantas do gênero *Gossypium* da família Malvaceae, utilizado pela planta como defensivo natural contra predadores mediante a indução da infertilidade em insetos.¹⁴ Além disso, o gossipol também apresenta propriedades antioxidantes,¹⁵ bactericidas¹⁶ e antifúngicas.¹⁷ O stelladerol (**11**) é um glicosídeo naftalênico com potente ação inibitória da ciclooxigenase-2 (COX-2) (**Figura 4**) e foi primeiramente isolado das plantas do gênero *Hemerocallis spp.*, que são muito utilizadas como ingredientes na gastronomia asiática.¹⁸

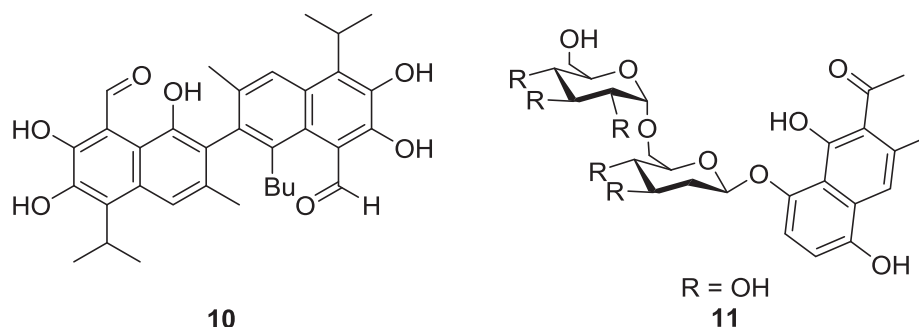


Figura 4: Derivados naftóis de origem natural.^{14,18}

Do ponto de vista das propriedades físicas e químicas, os naftóis são relacionados aos fenóis devido à similaridade estrutural. No entanto, a presença de um fragmento benzenóide adicional no 1-naftol e 2-naftol conferem temperaturas de ebulição maiores para esses compostos, como também valores de pKa suavemente menores, devido a maior estabilidade das suas bases conjugadas por deslocalização eletrônica (**Tabela 1**).¹⁹

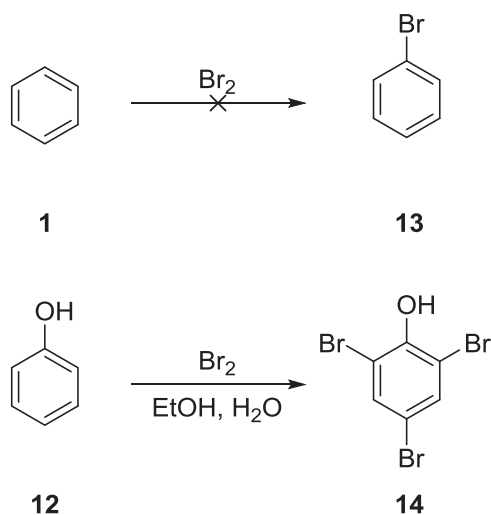
Tabela 1: Valores de pKa em H₂O e DMSO do fenol (**X**), 1-naftol (**5**) e 2-naftol (**6**).

Composto	pKa (H ₂ O)	pKa (DMSO)
Fenol (12)	9,99	18,03
2-naftol (6) (β-naftol)	9,51	17,14
1-naftol (5) (α-naftol)	9,34	-

Fonte: Adaptado. ^{19, 7, 20, 21}

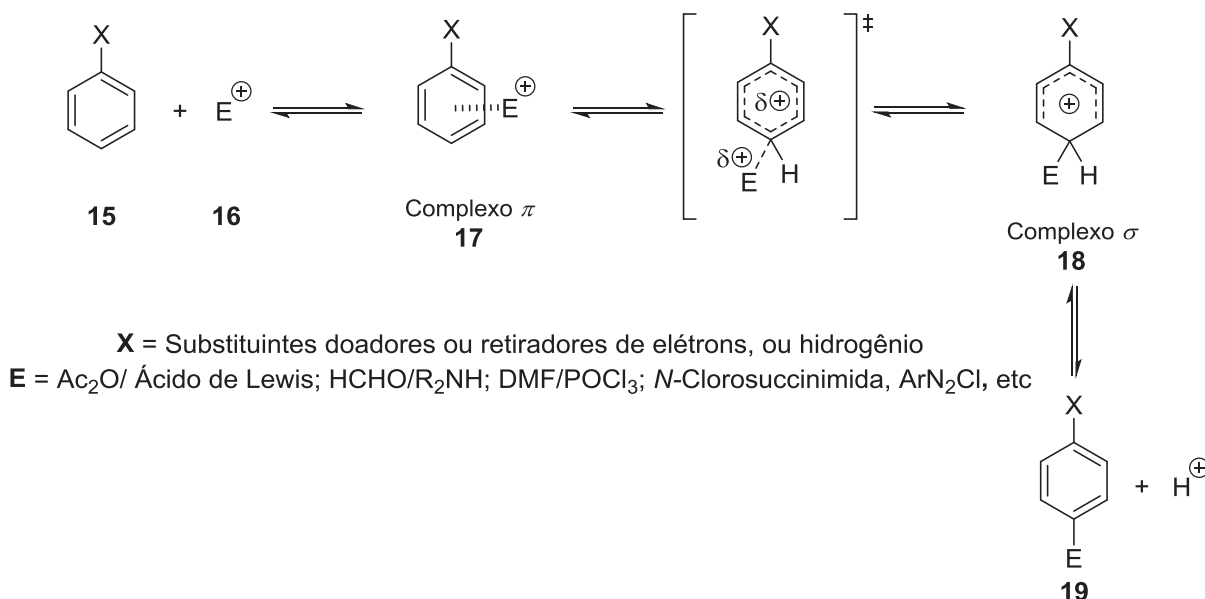
Os naftóis são espécies com o fragmento molecular areno rico eletronicamente, e como tais, podem ser eficientemente funcionalizados por substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr),^{7,20} permitindo o desenvolvimento de diversas metodologias sintéticas empregando os mais variados eletrófilos. A natureza da espécie eletrofílica e do (hetero)areno afetam diretamente a cinética da reação específica, como também a regioseletividade dos produtos formados. Por exemplo, o benzeno (**1**) reage com o bromo molecular somente na presença de um ácido de Lewis, por exemplo FeBr₃. Entretanto, o fenol (**12**) reage rapidamente com bromo molecular via SEAr sob temperatura ambiente, produzindo o 2,4,6-

tribromofenol (**14**) (**Esquema 1**).²¹ A diferença de reatividade entre o benzeno (**1**) e o fenol (**12**) ocorre em virtude da maior energia do HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* - Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) no fenol, o que aumenta consideravelmente a taxa destas reações.^{7,21}



Esquema 1: Bromação via SEAr comparativa entre benzeno e fenol.²¹

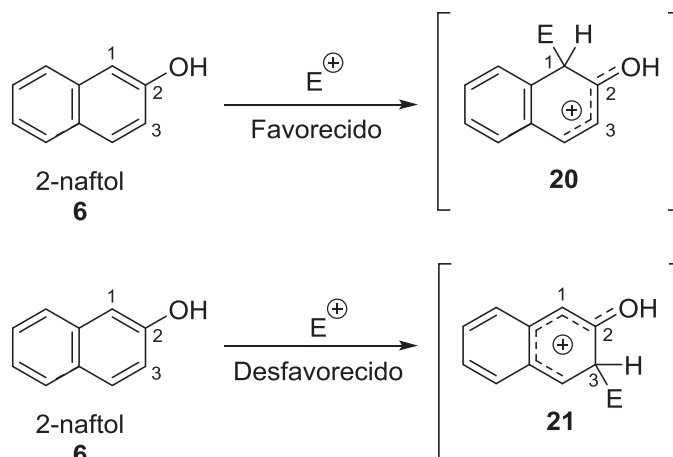
As substituições eletrofílicas aromáticas possuem natureza polar, com as sequências de etapas reacionais bem estabelecidas através de inúmeros estudos mecanísticos.^{21,22} Essas reações envolvem três etapas fundamentais (**Esquema 2**). A primeira etapa está relacionada com a formação de um complexo π (**17**) entre o eletrófilo (**16**) e os elétrons π do sistema aromático (**14**), no entanto, essa espécie transitória pode ou não estar envolvida diretamente no mecanismo SEAr.²⁵ A formação do complexo π , em geral, é um processo reversível e em muitos casos, expressos por uma constante de equilíbrio pequena ($K \ll 1$). Embora esses complexos sejam rapidamente observáveis por medidas espectroscópicas, eles apresentam modesta estabilidade, e apenas recentemente estruturas cristalográficas tornaram-se acessíveis.²⁶



Esquema 2: Mecanismo geral das substituições eletrofílicas aromáticas,^{7,20} adaptado.⁷

A segunda etapa mecanística é a formação do complexo σ (**18**) de maneira reversível ou não, dependendo do eletrófilo utilizado.^{7,20} O termo complexo σ é utilizado para descrever um intermediário catiônico, também conhecido como intermediário de *Wheland*, no qual o átomo de carbono diretamente ligado ao eletrófilo está hibridizado sp^3 .

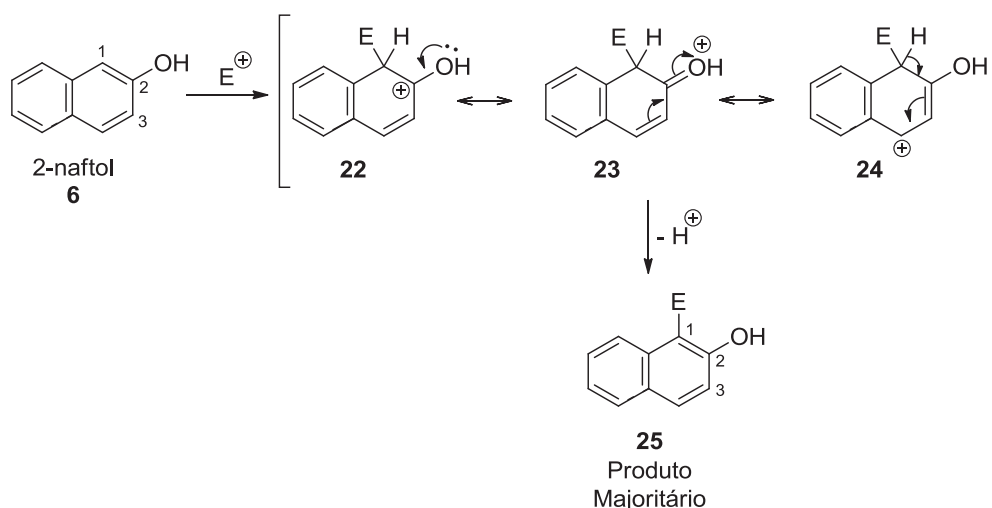
Nas substituições eletrofílicas aromáticas envolvendo 2-naftol (**6**) e um eletrófilo genérico, representado por E^+ , é produzido um intermediário catiônico de menor energia do que as reações envolvendo o benzeno, em virtude da presença de um sistema aromático deslocalizado contendo um grupo doador de elétrons.^{7,20,25} Nesse caso, a estabilidade relativa do estado de transição (ET) para formação do complexo σ e a estabilidade do intermediário formado determinam a regioseletividade da reação. Com o 2-naftol (**6**), a reação ocorre preferencialmente na posição 1, como resultado da menor energia de ativação para formação do complexo σ (**20**) (**Esquema 3**), como também devido a maior estabilidade do intermediário formado.



$E = \text{Ac}_2\text{O}/ \text{Ácido de Lewis}; \text{HCHO}/\text{R}_2\text{NH}; \text{DMF}/\text{POCl}_3; N\text{-Clorosuccinimida}, \text{ArN}_2\text{Cl}, \text{etc}$

Esquema 3: Complexos σ formados na adição de um E^+ genérico ao 2-naftol (**6**).

A partir de argumentos da teoria da ligação de valência (TLV), a adição do eletrófilo na posição 1 do 2-naftol (**6**) produz um complexo σ estabilizado pela deslocalização eletrônica dos elétrons π do anel aromático e dos elétrons n do átomo de oxigênio (**Esquema 4**).⁷ As formas canônicas principais (**22-24**) são representativas deste fenômeno. Após a abstração do átomo de hidrogênio e restituição da aromaticidade, o produto de substituição eletrofílica aromática (**25**) é produzido majoritariamente.⁷



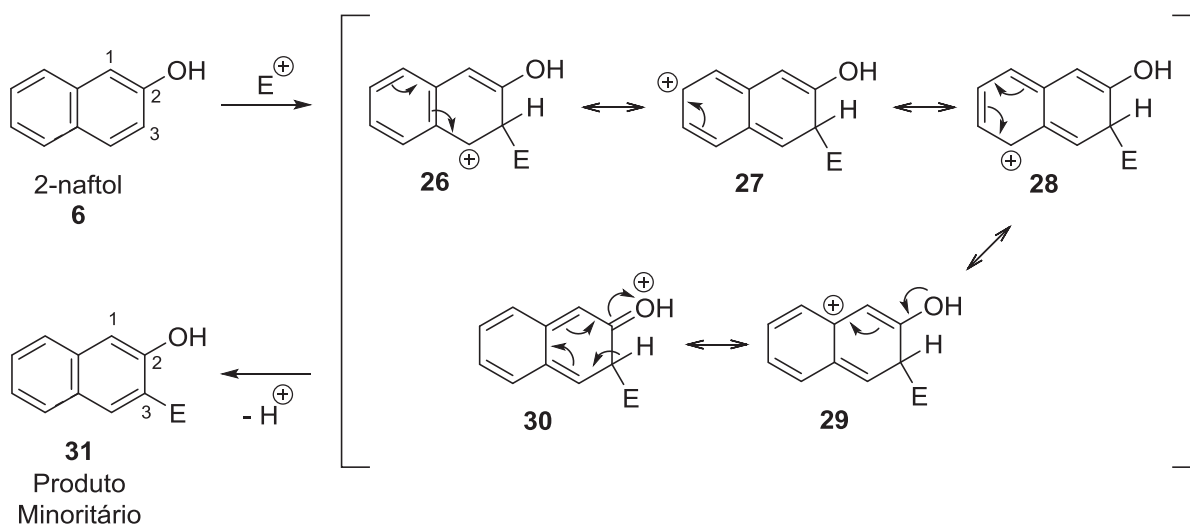
$E = \text{Ac}_2\text{O}/ \text{Ácido de Lewis}; \text{HCHO}/\text{R}_2\text{NH}; \text{DMF}/\text{POCl}_3; N\text{-Clorosuccinimida}, \text{ArN}_2\text{Cl}, \text{etc}$

Esquema 4: Formas canônicas pela TLV na SEAr no C1 do 2-naftol (**6**).

Usando argumentos da teoria do orbital molecular (TOM), a maior estabilidade do complexo σ (**20**) surge da baixa perturbação do sistema benzenóide

lateral, efeito similar ao observado nas reações de substituição eletrofílica aromática em naftalenos.²⁷ Nesse intermediário (**20**), a deficiência eletrônica pode ser eficientemente estabilizada diretamente pela fração alílica envolvendo o par de elétrons livres do oxigênio (**Esquema 3**).^{7,20} Por outro lado, a estabilização do complexo σ (**21**) resultante da adição do eletrófilo na posição 3 produz um intermediário catiônico que requer uma maior influência estabilizante do fragmento benzenóide lateral, com isso, reduzindo o caráter aromático desse fragmento no estado de transição (ET) e no complexo σ , aumentando a energia de ativação para a reação (**Esquema 3**).⁷

Quando a primeira etapa envolve a adição do eletrófilo na posição 3 do 2-naftol (**6**), a estabilização do complexo σ pelos elétrons n do oxigênio necessariamente precisa ser transferida através do sistema benzenóide lateral, e as formas canônicas principais (**26-30**) são representativas desse efeito (**Esquema 5**). Nessa situação, o ET e intermediário catiônico para formação do composto com estrutura molecular (**31**) terão maior energia, tornando este caminho energeticamente desfavorável para a obtenção do produto desejado.



$E = \text{Ac}_2\text{O}/\text{Ácido de Lewis}; \text{HCHO}/\text{R}_2\text{NH}; \text{DMF}/\text{POCl}_3; \text{N-Clorosuccinimida}, \text{ArN}_2\text{Cl}, \text{etc}$

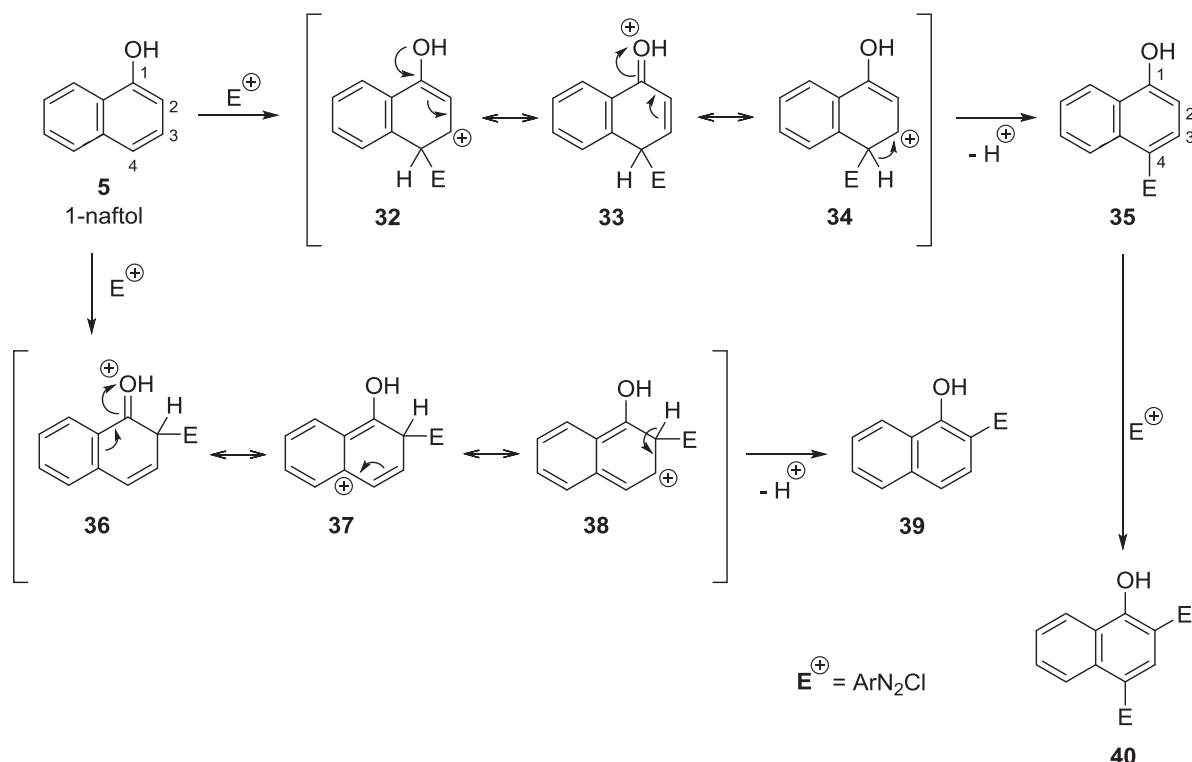
Esquema 5: Formas canônicas pela TLV do complexo σ formado na SEAr C3 do 2-naftol (**6**).

Quando se tratam das substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr) no 1-naftol (**5**), normalmente se obtêm uma mistura de três produtos, sendo um deles substituído na posição 4 (**35**), outro substituído na posição 2 (**39**), e por fim o

composto dissustituído nas posições 2 e 4 (**40**) (**Esquema 6**). Novamente, estados de transição e complexos σ formados pela adição do eletrófilo em posições que perturbem pouco a aromaticidade do fragmento benzenóide²⁷ serão energeticamente favorecidos, e no caso do 1-naftol (**5**), as diferenças energéticas relativas serão menores, fornecendo uma mistura de produtos. Essas características eletrônicas e padrão de reatividade ficaram evidentes no estudo da reação entre o 1-naftol (**5**) e sais de arenodiazônio.^{28,29} Nessas investigações, Bourne e colaboradores²⁹ e Garcia-Rosas²⁸ e colaboradores observaram que o produto substituído na posição 4 (**35**) foi formado rapidamente, resultado da menor energia para formação de um complexo σ com menor perturbação da aromaticidade do anel benzenóide lateral. As formas canônicas do intermediário catiônico geradas pela TLV (**32-34**) são representativas desse efeito.

O segundo acoplamento diazo na posição 2 ocorre com uma taxa entre 15-20% maior com o 1-naftol (**5**), quando comparado com a reação similar envolvendo o composto (**35**), que possui uma substituição prévia na posição 4.²⁸ Apesar do intermediário formado na adição direta do eletrófilo na posição 2 do 1-naftol (**5**) fornecer uma suave perturbação da aromaticidade no anel lateral, o grupo diazo na posição 4 de (**35**) age como desativante, reduzindo as taxas SEAr com o sal de arenodiazônio.

A intrínseca reatividade e seletividade do 2-naftol (**6**) com eletrófilos permitem a funcionalização simples com reagentes não triviais, como por exemplo, espécies eletrofílicas de enxofre ou selênio pré-formadas e isoladas ou geradas *in situ*. Sob essa perspectiva, compostos orgânicos contendo o átomo de enxofre e selênio exibem diversas propriedades biológicas distintas,⁴ como também inúmeras aplicações relevantes na ciência dos materiais.⁴ Apesar disso, o desenvolvimento de metodologias para a fácil inserção desses fragmentos em naftóis foi pouco explorada, o que representa uma área de investigação latente, tendo em vista a grande aplicabilidade que organocalcogênios derivados de naftóis podem apresentar em diferentes áreas do conhecimento.



Esquema 6: Substituição eletrofílica aromática em C2 e C4 no 1-naftol (**5**) empregando sais de arenodiazônio (ArN_2Cl).^{28,29}

2.2 Calcogenilações Diretas de Naftóis

O grande interesse na conversão direta de ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ em C-Y (sendo $\text{Y} = \text{S}$ ou Se), as chamadas calcogenilações diretas, surgem das inúmeras propriedades relevantes que compostos organocalcogênicos possuem em sistema biológico,³⁰ no desenvolvimento de novos fármacos,^{31,32} na química de materiais,³³ e como intermediários sintéticos.³⁴ Do ponto de vista biológico, o enxofre e selênio são elementos envolvidos em uma série de reações bioquímicas mediante as suas presenças em aminoácidos simples como cisteína (**41**), selenocisteína (**42**), metionina (**43**) e selenometionina (**44**) (**Figura 5**),³⁰ que fazem parte da estrutura complexa de diversas enzimas e proteínas.³⁰

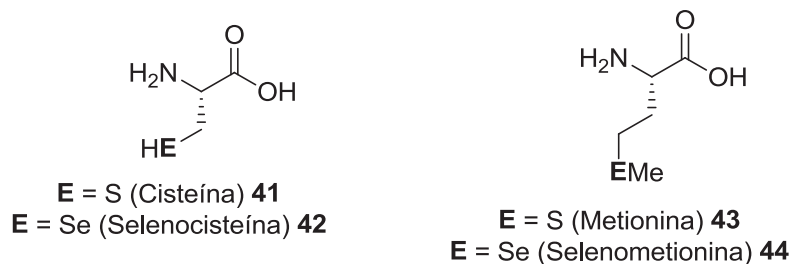


Figura 5: Aminoácidos contendo os átomos de enxofre e selênio.³⁰

Na década de 1970, Flohé³⁵ e colaboradores observaram que a selenocisteína (**42**) exercia um papel fundamental no sítio ativo das glutatona peroxidases (GPx) em mamíferos, uma classe de enzimas que atuam no controle do estresse oxidativo gerado por peróxidos, hidroperóxidos, superóxidos e radicais hidroxila, as chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs).^{36,37} Os EROs são inevitavelmente produzidos pela respiração celular, resultando na oxidação de lipídios, ácidos nucleicos, e proteínas.³⁸ As células possuem um sistema regulatório altamente sofisticado para balancear o equilíbrio das EROs nos sistemas fisiológicos. Entretanto, a quebra dessa homeostase resulta em um acentuado estresse oxidativo, e consequentemente no dano celular, propiciando o desenvolvimento de diversas doenças neurodegenerativas, inflamações ou câncer.³⁹ Continuamente, novas proteínas contendo selênio vêm sendo identificadas, porém, muitas delas ainda não possuem funções conhecidas.^{40,41}

Com vistas às interessantes propriedades biológicas que o selênio pode apresentar quando incorporado em moléculas orgânicas, diversos compostos organosselênio foram sintetizados e aplicados como miméticos das GPx. Um exemplo disso é o reconhecido ebselen (**45**), sintetizado por Weiss e Lesser em 1924 (**Figura 6**).⁴² Apesar de ser conhecido por muito tempo, o ebselen recebeu destaque somente em 1984, após descrição das suas propriedades miméticas das GPx.^{43,44} Além dessas propriedades, compostos organosselênio também apresentam outras propriedades farmacológicas. Alguns exemplos marcantes envolvem selenoaciclovir (**46**) e o selenoganciclovir (**47**), análogos ao aciclovir e ganciclovir, que possuem potentes atividades contra o vírus HSV-1 e HSV-2 (HSV, *herpes simplex virus*).⁴⁵

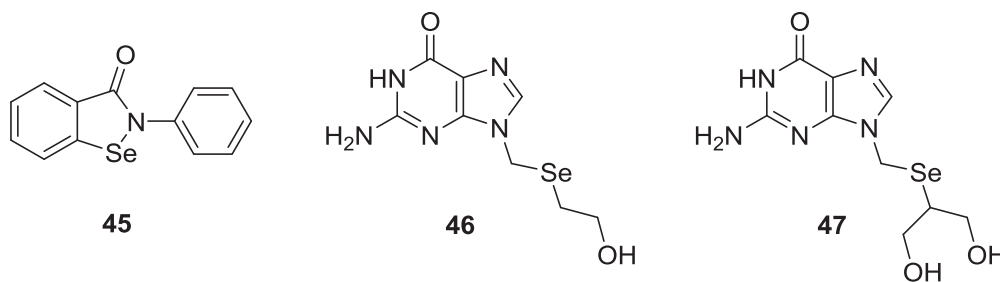
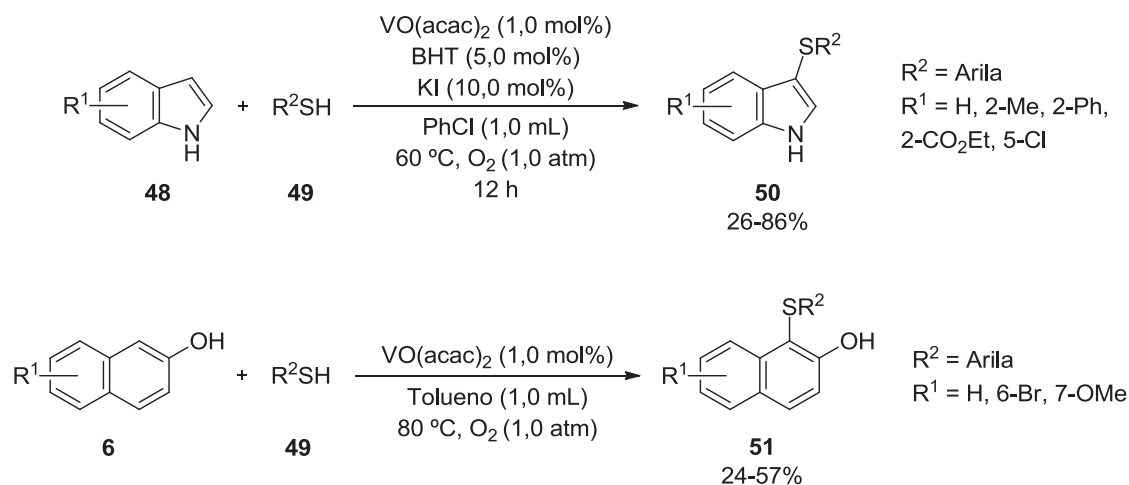


Figura 6: Compostos orgânicos contendo selênio com propriedades farmacológicas relevantes.^{43,45}

As inúmeras características relevantes dos organocalcogênios (S, Se) despertaram interesse na investigação de métodos sintéticos eficientes para preparação desses compostos.⁴⁶ De forma tradicional, a incorporação dos átomos de enxofre ou selênio em moléculas orgânicas podem ser realizadas por caminhos iônicos ou radicalares.⁴⁷ As vias iônicas envolvem a formação de nucleófilos⁴⁸ ou eletrófilos⁴⁷ de organosselênio ou organoenxofre a partir de dicalcogenetos de diorganoila, e suas reações posteriores com os pares reativos adequados. O enxofre e selênio também podem ser introduzidos em compostos orgânicos mediante a formação de espécies radicalares centradas nesses heteroátomos.⁵⁰ Uma vez incorporados, esses fragmentos organocalcogênios podem ser convertidos em diferentes grupos funcionais.⁵¹

Considerando a grande demanda por moléculas com características físico-químicas diferenciadas em diversas áreas da ciência, o desenvolvimento de métodos sintéticos aprimorados para preparação de organocalcogênios (S, Se) recebe constante destaque.⁵ Nesse cenário, a conversão direta de ligações Csp²-H em C-Y (sendo Y = S, Se, Te), as chamadas calcogenilações diretas, surgem como uma abordagem inovadora, que permite uma redução no número de etapas reacionais, maior economia atômica, e podem ainda reduzir a quantidade de resíduos. Esses avanços na preparação de organocalcogênios são fundamentais para viabilizar suas possíveis aplicações industriais.

Dessa forma, a calcogenilação direta de naftóis também recebeu atenção nos últimos anos. Em 2004, Maeda e colaboradores⁵² relataram a sulfenilação direta de indóis (**48**) ou naftóis (**6**) empregando tióis (**49**) através da catálise com óxido de bis(acetilacetato) de vanádio (IV) (VO(acac)₂). Nesse estudo, somente (hetero)arenos ricos eletronicamente forneceram os 3-organosulfenil-indóis (**50**) e 1-organosulfenil-2-naftóis (**51**) em rendimentos baixos a bons (**Esquema 7**).

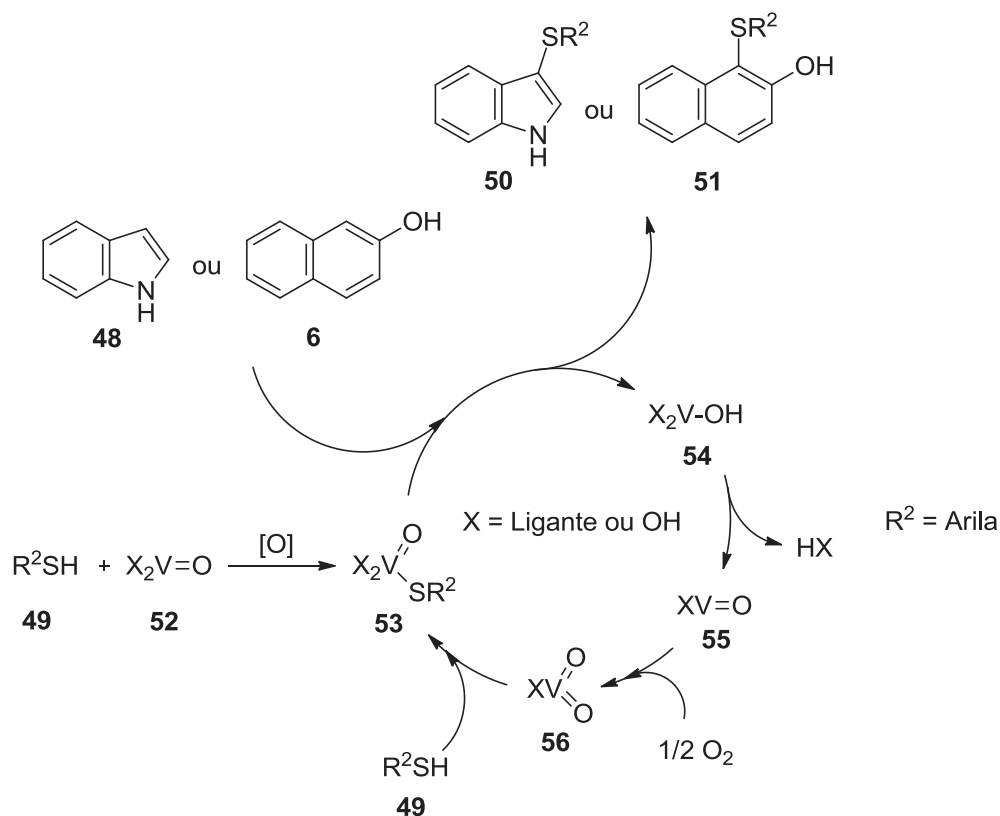


Esquema 7: Sulfenilação de indóis e 2-naftóis catalisada por vanádio.⁵²

A regioselectividade observada para reação esteve de acordo com os padrões SEAr para indóis e naftóis, o que sugere a formação de uma espécie eletrofílica de organoenxofre no meio reacional. O mecanismo polar foi adicionalmente suportado por experimentos reacionais na presença do inibidor radicalar BHT (2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol), que não suprimiu a formação dos produtos esperados, indicando um caminho iônico. De fato, a reação foi acelerada com os derivados indólicos e 5,0 mol% de BHT, sendo sugerido que este reagente está inibindo caminhos radicalares, principalmente relacionados com a dimerização de tióis e formação de dissulfetos de diorganoila. Apesar do KI exercer um efeito favorável nos rendimentos das reações com indóis, isso não foi repetido na metodologia com naftóis, e as justificativas para adição deste reagente não foram detalhadas. Além disso, diversos estudos mecanísticos mostraram que a presença de O₂ no sistema é essencial para obtenção de bons rendimentos dos produtos sulfenilados.

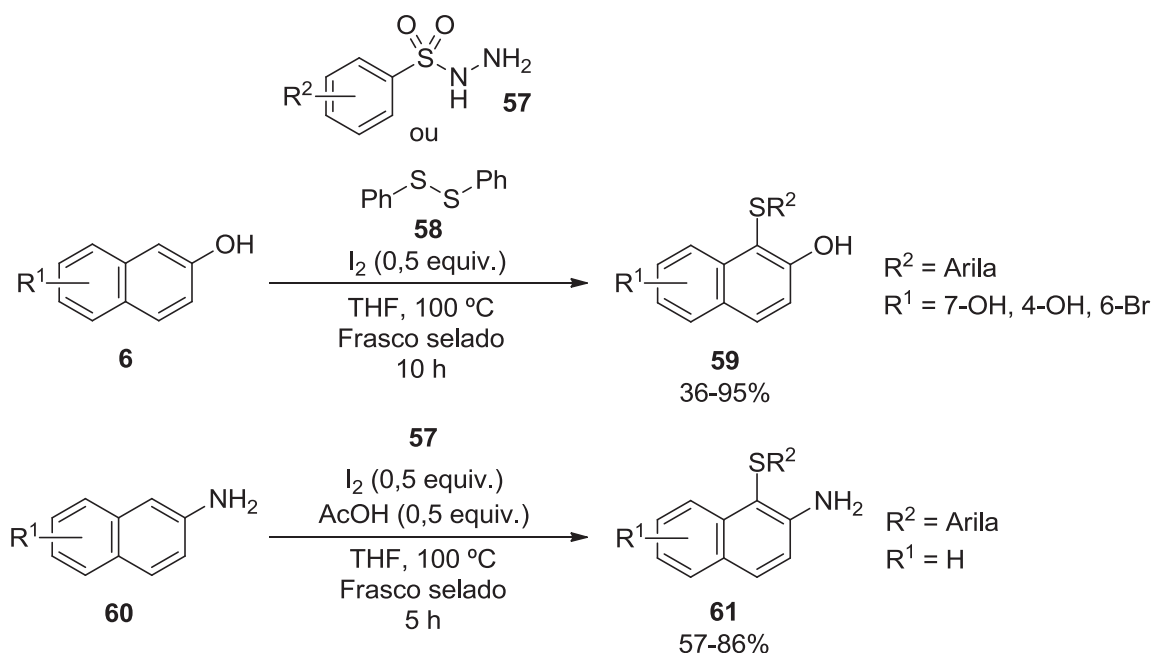
Com base nesses estudos, os autores propuseram um ciclo catalítico para a transformação (**Esquema 8**). A primeira etapa consiste na reação entre o óxido de vanádio (VI) (**52**) e o tiol (**49**) na presença de O₂, para formar as espécies de vanádio (V) (**53**). A porção eletrofílica de enxofre do complexo (**53**) reage com os indóis ou naftóis via uma SEAr, fornecendo os produtos desejados (**50**) e (**51**), respectivamente, e as espécies de vanádio (III) (**54**). Posteriormente, a espécie (**54**) é convertida em seu respectivo óxido (**55**) pela eliminação de HX. Na presença de

O₂, (**55**) é convertido no dioxovanadio (V) (**56**), que após uma adição do tiol produz novamente (**53**), regenerando o ciclo catalítico.



Esquema 8: Ciclo catalítico da sulfenilação direta de indóis ou naftóis empregando tióis e VO(acac)₂ como catalisador. ⁵²

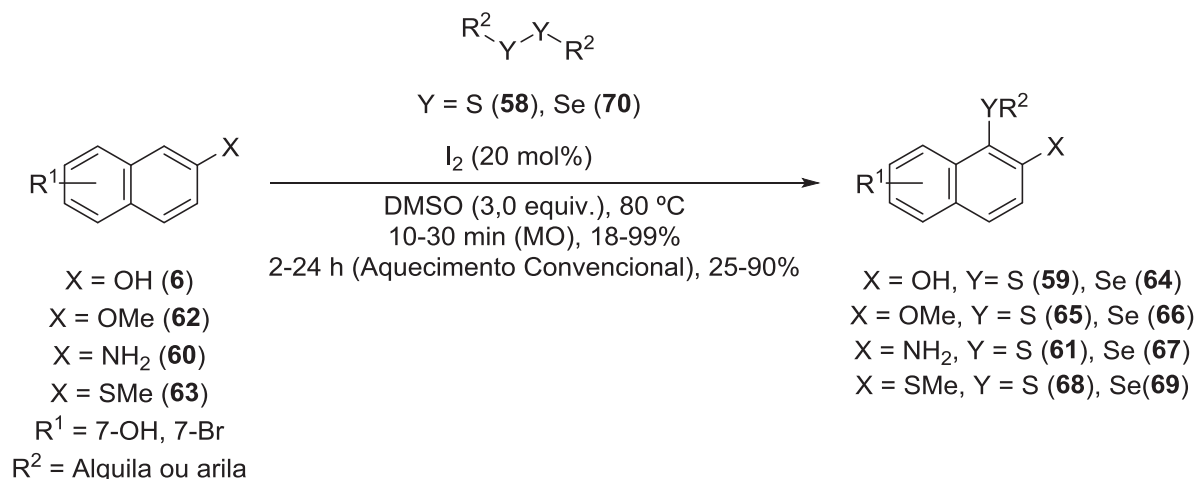
Os estudos mais recentes de Kang e colaboradores em 2014 relataram um método eficiente para a sulfenilação de 2-naftóis (**6**) e 2-naftilaminas (**60**) utilizando arilsulfonil hidrazidas (**57**) e iodo molecular como catalisador.⁵³ Motivados por resultados anteriormente publicados, o grupo avaliou exclusivamente o efeito do iodo nessa transformação (**Esquema 9**).



Esquema 9: Sulfenilação direta de 2-naftóis (**6**) e 2-naftilaminas (**60**) utilizando arilsulfonil hidrazidas e iodo molecular como catalisador.⁵³

Com o intuito de obter informações mecanísticas, diversos experimentos reacionais foram realizados. Primeiramente, os autores observaram que a reação entre 2-naftol (**6**) e a arilsulfonil hidrazida (**57**) sob temperaturas menores (70 °C) também formou dissulfetos de diarila, sugerindo que esse reagente pode estar envolvido na reação. De forma a confirmar essa informação, foi avaliada uma reação empregando dissulfeto de difenila (**58**) no lugar de (**57**) nas condições otimizadas, observando-se a formação de 82% do produto esperado 1-fenilsulfenil-2-naftol (**59**), o que sugeriu a participação deste intermediário no ciclo catalítico da reação.

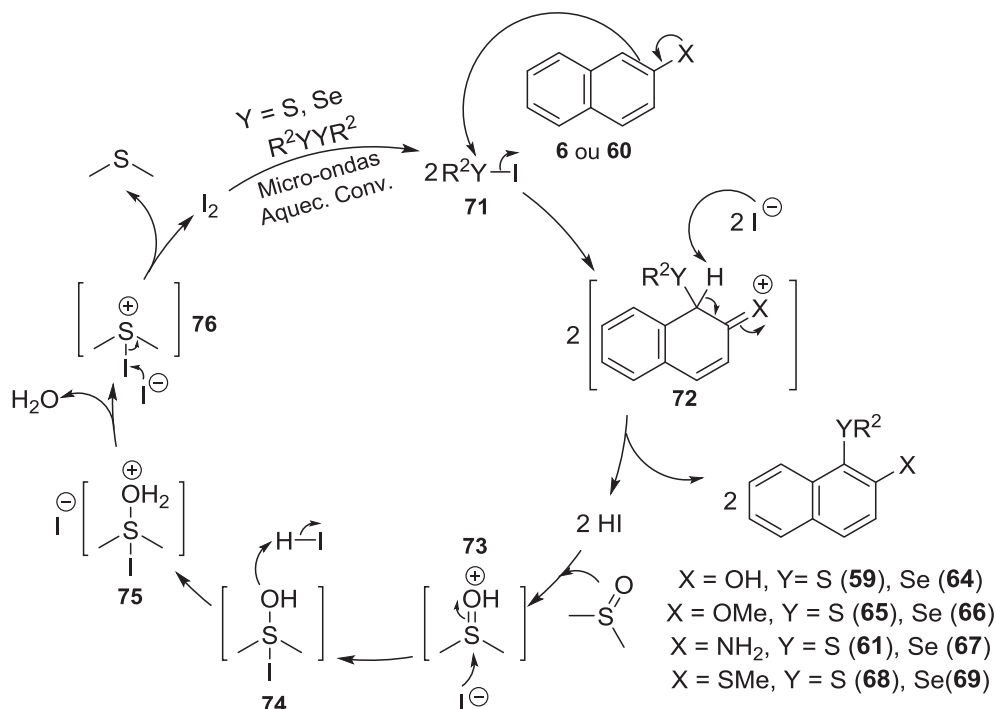
O grupo de pesquisa de Braga⁵⁵ e colaboradores também relatou a calcogenilação direta de arenos bicíclicos ricos em elétrons usando diretamente dicalcogenetos de diorganoila e iodo molecular em DMSO e como sistema catalítico, estudando as reações por irradiação de micro-ondas (MO) e aquecimento convencional. A inovação dessa metodologia foi o desenvolvimento adicional da selenilação direta, que na época ainda estava sob desenvolvimento (**Esquema 10**).



Esquema 10: Calcogenilação direta dos arenos bicíclicos **6**, **62**, **60** e **63** catalisada por I_2 .⁵⁵

Diante da versatilidade do método, diversos experimentos foram realizados com o 2-naftol (**6**) e disselenetos de diarila (**70**) para compreensão do ciclo catalítico da reação. A reação usando como aditivos a *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), BHT ou hidroquinona, não inibiram a formação do produto desejado (**64**), indicando que o mecanismo não ocorre via formação de espécies radicalares. Com base em estudos anteriores do grupo que demonstram a formação de HI no meio reacional nos sistemas I_2 /dicalcogenetos de diorganoila/DMSO, foi observado que na presença de HI/DMSO ao invés de I_2 /DMSO, o produto esperado foi obtido em 69% de rendimento. Esse experimento sugere que o HI possivelmente formado durante a reação pode regenerar I_2 no sistema.

Com base nessas informações, os autores propuseram um ciclo catalítico para essa transformação (**Esquema 11**). Inicialmente, as espécies eletrofílicas de enxofre ou selênio R^2YI (**71**), é formada através da reação com o dicalcogeneto de diorganoila e I_2 . A etapa seguinte consiste na SEAr com o areno rico em elétrons (**6**, **62**, **60** e **63**) e liberação de HI no sistema. Posteriormente, o DMSO atua na regeneração do I_2 do meio via oxidação dos íons iodeto, formando sulfeto de dimetila como subproduto, e concluindo o ciclo catalítico.



Esquema 11: Ciclo catalítico proposto para calcogenilação de 2-naftóis catalisada por I₂.⁵⁵

Estudos anteriores já haviam descrito métodos para a calcogenilação regioseletiva C1 de 2-naftóis via reações SEAr. No entanto, os reagentes investigados apresentam limitações relacionados com a preparação ou baixa estabilidade perante condições normais atmosféricas. Por outro lado, apesar da grande seletividade das transformações envolvendo metais de transição, o alto custo e baixa disponibilidade dos catalisadores também torna-se um fator limitante.

Na química orgânica moderna, uma vertente de pesquisa centrada nos princípios da química verde busca o desenvolvimento de transformações orgânicas complexas utilizando reagentes com baixa toxicidade, alta disponibilidade e baixo custo. Dentro desse contexto, o ferro, o quarto elemento mais abundante na crosta terrestre,⁶ surge como uma clara possibilidade, tendo em vista as inúmeras aplicações relevantes desse metal em síntese orgânica.

2.3 Reações Orgânicas Catalisadas por Fe(III)

O desenvolvimento de transformações sustentáveis, eficientes e seletivas na síntese orgânica constitui uma das metas fundamentais da química moderna, uma vez que essas novas tecnologias podem trazer grandes benefícios ambientais na

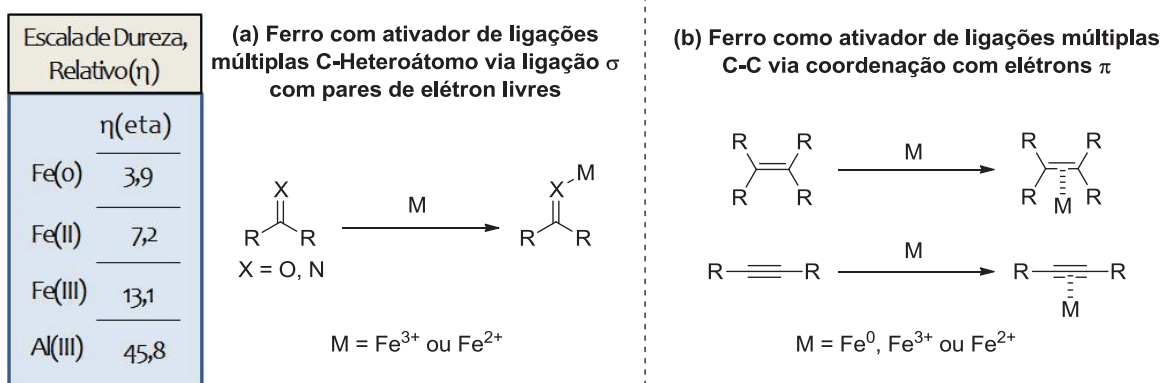
obtenção de produtos relevantes em escala industrial.⁵⁶ Nesse sentido, a catálise surge como uma ferramenta chave, e aproximadamente 90% dos compostos orgânicos sintetizados industrialmente envolvem etapas com reações catalisadas.⁵⁷ Em particular, reações orgânicas utilizando ferro atraem muita atenção, considerando as inúmeras vantagens que esse metal de transição pode oferecer.⁵⁸

Na tabela periódica, o ferro está localizado no bloco d, grupo 8, 4º período, com configuração eletrônica $[\text{Ar}] 4s^2 3d^6$. Sendo um metal central do bloco d, ele pode participar de reações características de metais de transição iniciais ou tardios, resultando em uma grande versatilidade oriunda das características de fronteira.⁵⁹ Adicionalmente, o ferro é o quarto elemento mais abundante na crosta terrestre, embora, análises geológicas detalhadas considerando o núcleo terrestre, demonstram que esse elemento pode ser o mais abundante do planeta, compondo 32% da massa terrestre.⁶ De maneira interessante, esse metal de transição pode exibir 8 estados oxidação distintos entre 2- a 6+, contudo, em sistemas biológicos os mais comuns são 2+ e 3+. O potencial de redução padrão da semi-reação do Fe(II) para Fe(0) é -0,44 V, o que demonstra a fácil oxidação do Fe(0) para Fe(II), e suporta a grande abundância do Fe(II) na natureza.⁶ Por outro lado, o potencial de redução padrão da semi-reação Fe(III) para Fe(II) é +0,77 V, tornando este metal útil para reações de transferência de elétron.

A acidez de Lewis do ferro está relacionada aos seus diferentes estados de oxidação. Com base na teoria dos ácidos e bases duros e moles de Pearson (HSAB, *Hard and Soft Acid-Base Theory*),⁶⁰ Fe(III) é definido como um ácido de Lewis duro, e o Fe(II) como um intermediário entre duro e mole. Nas últimas décadas, diversos estudos usando dados experimentais e teóricos foram realizados buscando elaborar uma escala absoluta quantitativa de dureza ou moleza dos ácidos e bases de Lewis.^{61,62} Nesse cenário, empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, *Density Functional Theory*),⁶² Parr e Pearson obtiveram os valores de η (dureza absoluta) para moléculas e íons, com o Al(III) possuindo o maior valor da escala ($\eta = 45,8$), e com isso uma maior dureza absoluta. Como observado pela teoria HSAB, a dureza absoluta do metal foi diretamente proporcional ao estado de oxidação, como pode ser visto pela comparação dos valores de η para o ferro [Fe(0) ($\eta = 3,9$), Fe(II) ($\eta = 7,2$), Fe(III) ($\eta = 13,1$)] (**Esquema 12**).

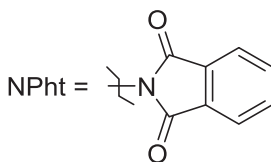
Independentemente dos estudos de dureza absoluta, duas características de reatividade devem ser destacadas para o ferro como ácido de Lewis (**Esquema 12**).

A primeira está relacionada com a capacidade desse metal de transição para agir como ativador de ligações múltiplas C-heteroátomo via formação de uma ligação σ com pares de elétrons livres (**Esquema 12a**). A segunda envolve a ativação de ligações múltiplas C-C via coordenação dos elétrons π aos orbitais vazios do metal (**Esquema 12b**), característica que se torna mais relevante para o ferro em menores estados de oxidação devido a maior retrodoação dos elétrons 3d do metal aos orbitais π^* da ligação múltipla C-C.

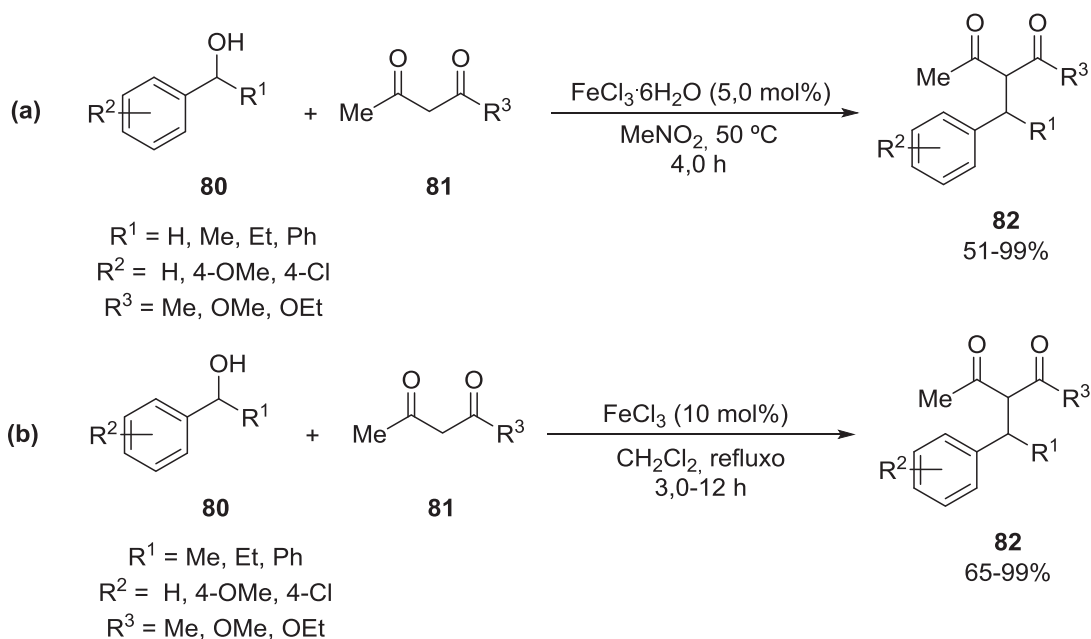


Esquema 12: Características de reatividade para ferro como ácido de Lewis.

A partir das interessantes características, o ferro foi utilizado como catalisador em inúmeras transformações orgânicas.⁶³ Nesse contexto, as reações envolvendo sais de Fe(III) merecem destaque, devido à sua ampla utilização como ácido de Lewis em substituições eletrofílicas aromáticas.⁶⁷ Alguns exemplos envolvem as alquilações⁶⁴ e acilações⁶⁵ de Friedel-Crafts, como também reações halogenações de arenos.⁶⁶ Por exemplo, o mesitileno (**77**) foi acilado em bom rendimento com o cloreto de acila (**78**) contendo um centro estereogênico na posição α .⁶⁷ Os autores observaram que após 16 h de reação, o produto (**79**) foi obtido em 80% de rendimento sem racemização do centro estereogênico no produto formado (**Esquema 13**).

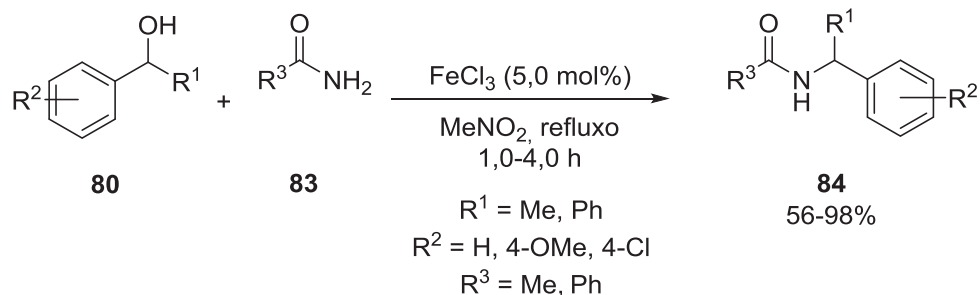


Os sais de Fe(III) também foram extensivamente empregados para formação eficiente de carbocátions a partir de álcoois benzílicos (**80**), uma vez que a formação de ligação σ entre um par de elétrons livres do oxigênio e o metal tornam a hidroxila um melhor grupo de saída.⁶⁸ Com esta abordagem, diversas metodologias foram desenvolvidas para a formação de ligações C-C e C-Heteroátomo. Os trabalhos de Beller e colaboradores (**Esquema 14a**),⁶⁹ e Jana e colaboradores (**Esquema 14b**)⁷⁰ se destacam para a formação de ligações Csp³-Csp³ (alquilação α) sob condições brandas e com rendimentos moderados a excelentes. Essas metodologias empregaram compostos 1,3-dicarbonílicos (**81**) devido à maior fração do tautômero enol nucleofílico alcançado com esses reagentes.



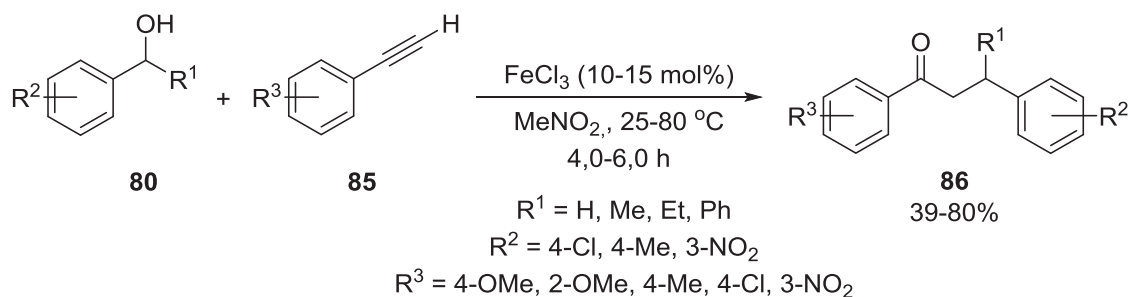
Esquema 14: Alquilação α de compostos 1,3-dicarbonílicos (**81**) com sais de Fe(III) e álcoois benzílicos (**80**).^{69,70}

Jana e colaboradores⁷¹ também utilizaram álcoois benzílicos (**80**) de maneira eficiente para a formação de ligações C-Heteroátomos empregando catalisadores de Fe(III) (**Esquema 15**). Neste caso, benzamidas (**83**) foram usadas como nucleófilos na presença de 5,0 mol% de FeCl₃ em nitrometano, fornecendo amidas impedidas estericamente (**84**) em rendimentos moderados a excelentes.



Esquema 15: Alquilação de benzamidas (**83**) utilizando álcoois benzílicos (**80**) catalisada por Fe(III).⁷¹

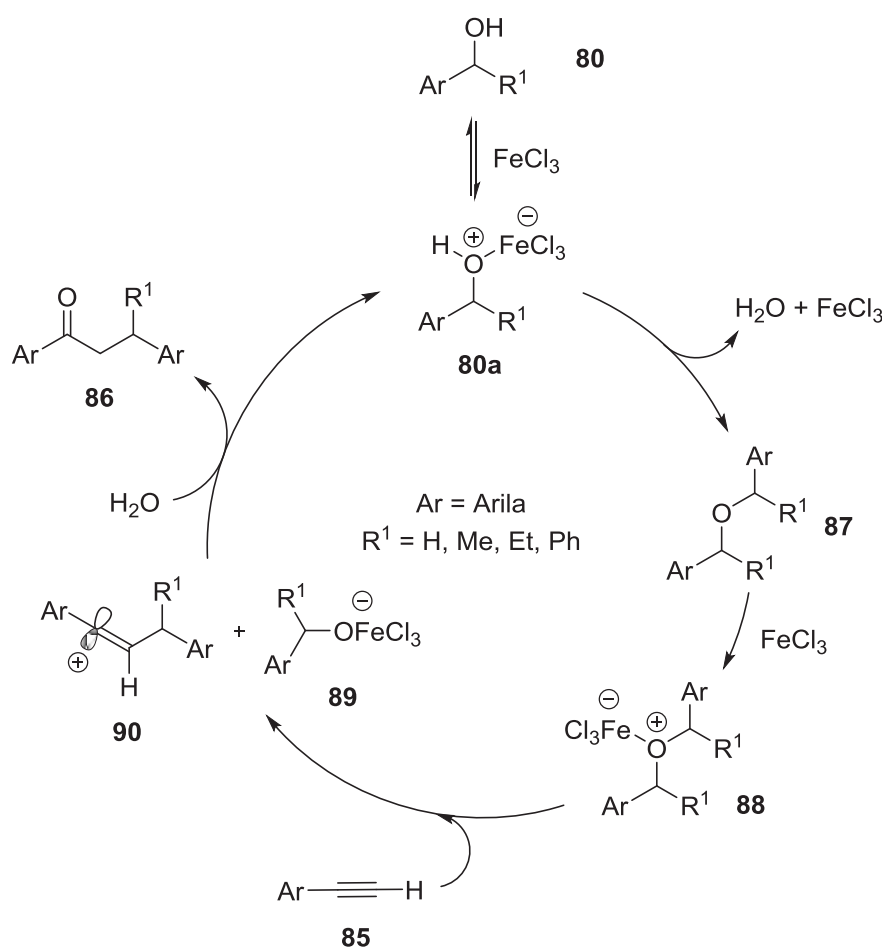
De maneira muito interessante, álcoois benzílicos (**80**) e catalisadores de Fe(III), foram empregados em conjunto com alcinos terminais para a preparação de cetonas dissustituídas na posição β (**86**) (**Esquema 16**).⁷² Os rendimentos obtidos foram entre 62-80% dos produtos com estrutura geral (**86**), e alcinos terminais contendo grupos doadores de elétrons foram mais reativos nessa transformação.



Esquema 16: Síntese de cetonas dissustituídas na posição β (**86**) utilizando álcoois benzílicos (**80**), alcinos terminais (**85**) e catalisadores de Fe(III).⁷²

Nessa pesquisa, os autores propuseram um ciclo catalítico para esta reação (**Esquema 17**). Primeiramente, foi sugerida a ativação do álcool benzílico (**80**) pela ação do Fe(III) como ácido de Lewis, formando um carbocátion benzílico que sofre o ataque nucleofílico da hidroxila de outra molécula de álcool benzílico (**80**) no meio,

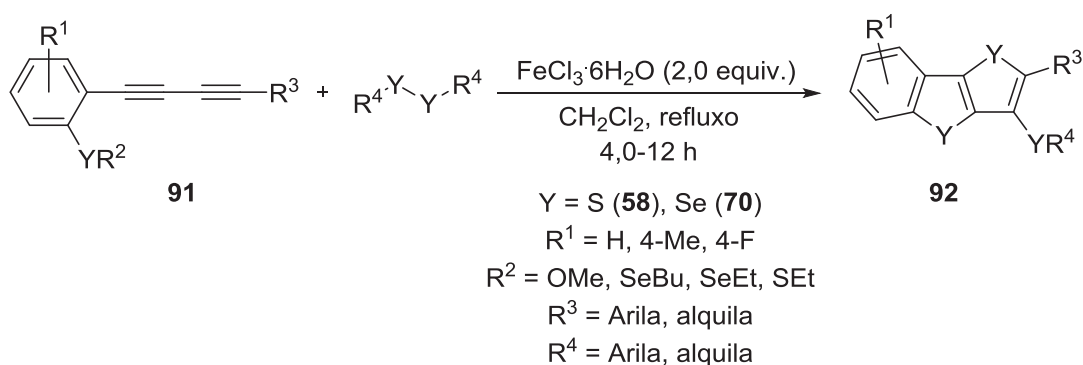
formando um éter (**87**). O envolvimento do éter (**87**) no ciclo catalítico foi suportado pela formação do produto esperado (**86**) em uma reação teste entre o alcino terminal (**85**), éter (**87**) e Fe(III) em nitrometano. Em seguida, após a nova formação do carbocátion oriunda da ionização do éter (**88**) mediada pelo ácido de Lewis, os elétrons π do alquino terminal agem como nucleófilo, formando o carbocátion vinílico (**90**) estabilizado pela deslocalização eletrônica do anel aromático. Por fim, a água gerada no meio age como nucleófilo, formando um enol, que após tautomerização para forma ceto mais estável produz o produto (**85**).



Esquema 17: Ciclo catalítico proposto para a formação de cetonas dissustituídas na posição β (**86**) empregando álcoois benzílicos (**80**), alcinos terminais (**85**) e catalisadores de Fe(III).⁷²

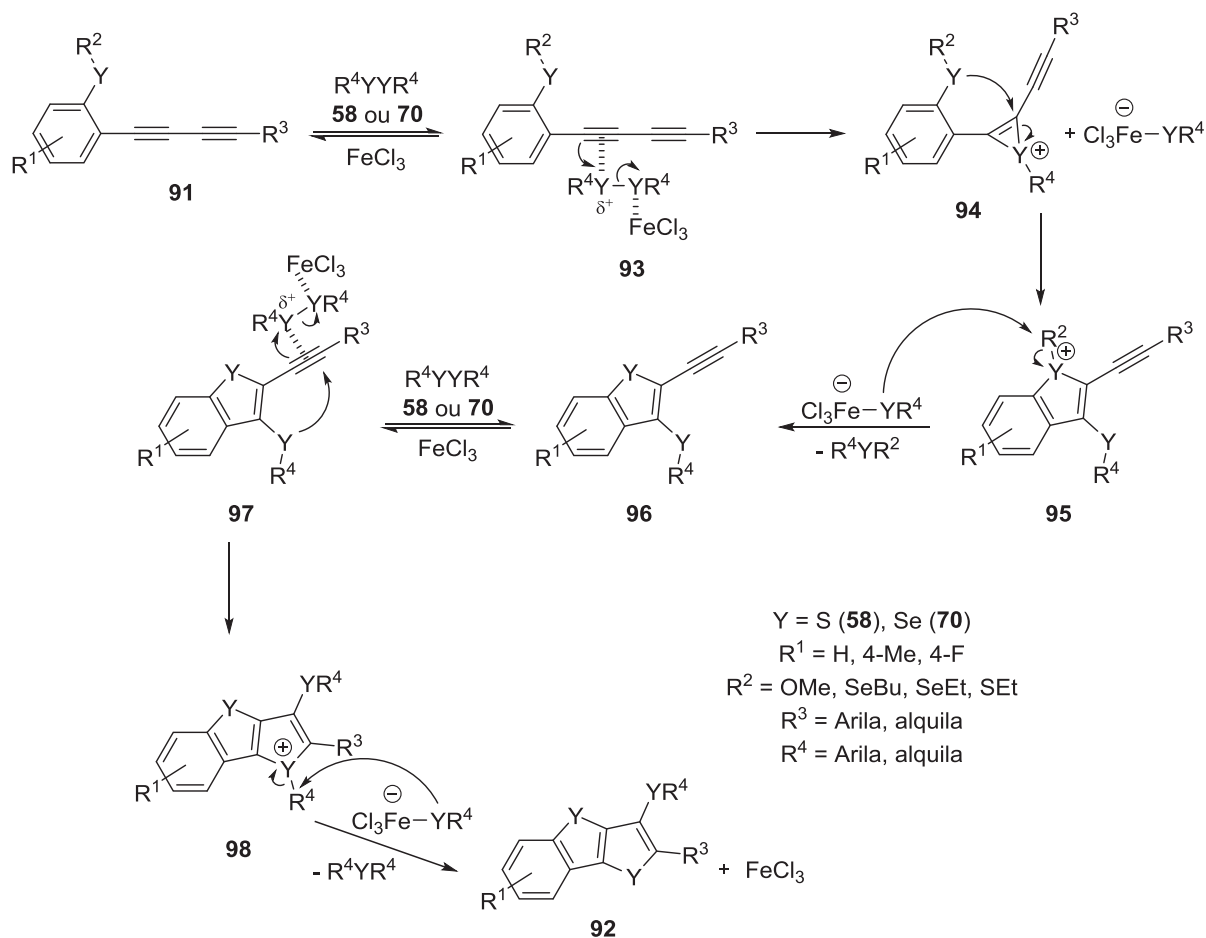
Como observou-se anteriormente, diversas metodologias sintéticas foram desenvolvidas empregando sais de Fe(III), sendo relatada uma ampla compatibilidade desse metal de transição com diversos solventes e grupos funcionais. Essas vantagens se destacam também na formação de ligações C-

Calcogênio (O, S, Se e Te).⁷³⁻⁷⁶ Por exemplo, sais de Fe(III) são muito úteis na construção de benzocalcogenofenos fundidos (**92**) através de ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos, e nesse contexto, Zeni e colaboradores relataram a síntese de benzocalcogenofenos a partir de 1,3-butadiinos-1,4-dissubstituídos (**91**) contendo grupos arila e fragmentos YR² (Y = O, S, Se; R² = alquila) em posições *orto*, utilizando um sistema mediado pelo FeCl₃ e um dicalcogeneto de diorganoila (**58, 70**) (**Esquema 18**).⁷⁷



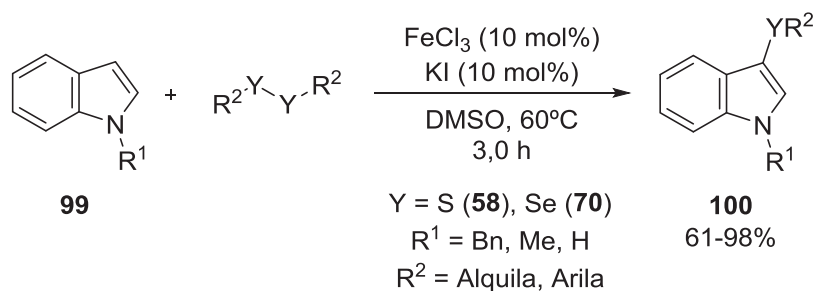
Esquema 18: Síntese de benzocalcogenofenos fundidos (**92**) utilizando 1,3-butadiinos-1,4-dissubstituídos (**91**), dicalcogenetos de diorganoila (**58, 70**) e FeCl₃.⁷⁷

Diante desta reação utilizando 1,3-butadiinos-1,4-dissubstituídos para a obtenção de benzocalcogenofenos (**92**), os autores propuseram um mecanismo para essa transformação (**Esquema 19**). Reconhecendo que sais de Fe(III) reagem em uma reação ácido-base de Lewis com dicalcogenetos de diorganoila, a primeira etapa consiste na formação do complexo de Fe(III) (**93**) com o dicalcogeneto de diorganoila (**70**). A etapa de ciclização ocorre pela adição nucleofílica intramolecular do Y (S, Se) em (**94**) fornecendo (**95**). A remoção do grupo alquila em (**95**) por um ataque nucleofílico do ânion selenolato, produz o respectivo benzocalcogenofeno (**96**) esperado. Uma segunda ciclização ocorre em (**96**) para fornecer o produto desejado (**92**).



Esquema 19: Mecanismo proposto para síntese de benzocalcogenofenos fundidos (**95**) utilizando 1,3-butadiinos-1,4-dissubstituídos (**94**), dicalcogenetos de diorganoila (**70**) e $FeCl_3$.⁷⁷

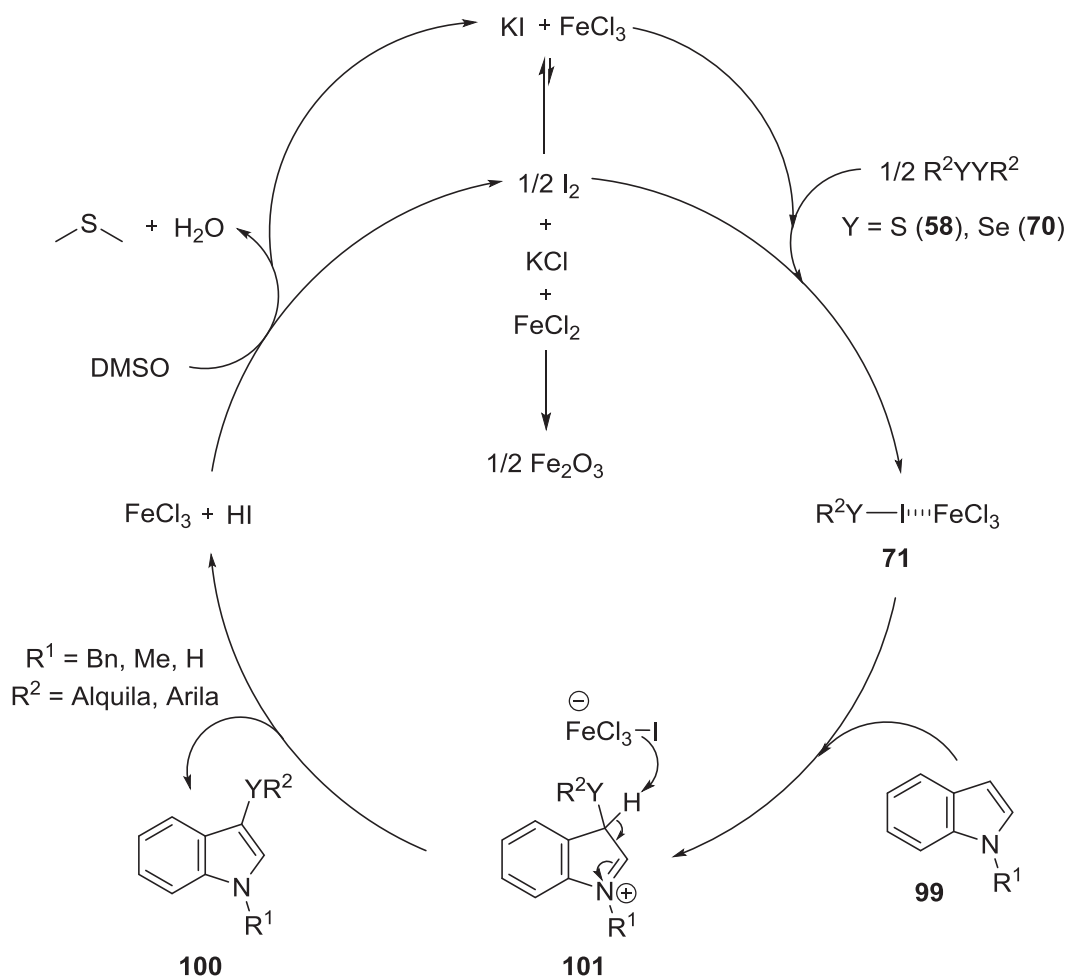
A calcogenilação direta de heteroarenos ricos em elétrons também foi explorada com sais de $Fe(III)$. Em 2019, Rampon⁷⁸ e colaboradores relataram uma estratégia eficiente para a inserção de fragmentos organocalcogênicos na posição 3 de indóis (**99**) utilizando a combinação de quantidades catalíticas de $FeCl_3$ e iodeto de potássio (KI) em DMSO como solvente (**Esquema 20**). Os rendimentos dos 3-organocalcogeno-indóis (**100**) foram entre 61-98% de rendimento, e o ciclo catalítico da transformação foi investigado por Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE).



Esquema 20: Calcogenilação direta de indóis catalisada por FeCl₃ e KI.⁷⁸

O monitoramento da reação por Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) demonstrou que a concentração das espécies de Fe(III) (10 mol% de FeCl₃) no meio reacional diminuiu 25% após a adição de KI (10 mol%), o que sugeriu um equilíbrio entre espécies de Fe(III)/Fe(II) no sistema, e consequentemente a formação de I₂.^{79,80} Adicionalmente, a concentração de Fe(III) reduziu para 47% do valor inicial após adição do dicalcogeneto de diorganoila (**58**, **70**) e do composto indólico (**99**) após 1,0 h de reação, possivelmente devido ao consumo de I₂ na reação de calcogenilação. Nas últimas 2,0 h de reação, a concentração de Fe(III) aumentou no sistema em virtude da formação de óxidos de Fe(III), que foram comprovadamente inativos para a calcogenilação direta nas condições reacionais estudadas.

Com base nessas informações, os autores propuseram um ciclo catalítico para essa reação (**Esquema 21**). Primeiramente, um equilíbrio entre o FeCl₃ e KI é estabelecido, formando I₂ e Fe(II). Posteriormente, a reação entre o iodo molecular e o dicalcogeneto de diorganoila produz a espécie eletrofílica R²YI (**71**), que por meio da ativação com o FeCl₃ ainda presente no meio, segue uma substituição eletrofílica aromática com o derivado indólico (**99**). Essa etapa resulta na produção de HI, que pode ser oxidado em I₂ na presença de DMSO,⁸¹ regenerando o catalisador ativo da transformação.



Esquema 21: Ciclo catalítico para calcogenilação direta de indóis catalisada por FeCl_3 e KI .⁷⁸

Em função dos diversos benefícios observados na utilização de Fe(III) como catalisadores em reações orgânicas, principalmente relacionados com a vantajosa abundância e baixa toxicidade desse elemento, o desenvolvimento de metodologias sintéticas inovadoras para a calcogenilação de arenos utilizando este metal de transição tornam-se relevantes. Nesse contexto, os naftóis se destacam como uma importante classe de reagentes, considerando as inúmeras potenciais aplicações que naftóis contendo átomos de calcogênios (S, Se, Te) podem oferecer.

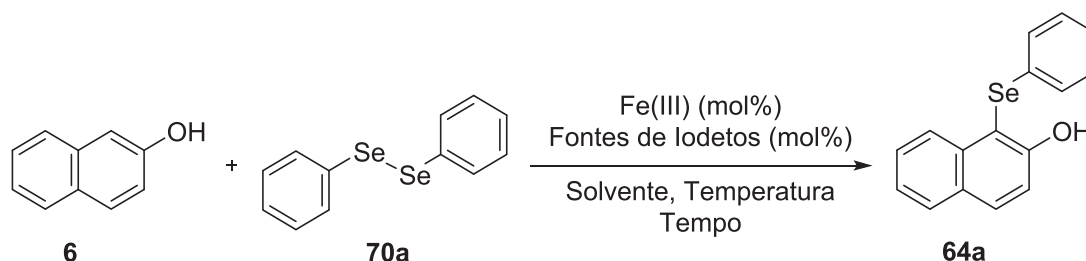
3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Essa dissertação tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia para a calcogenilação direta regioseletiva na posição 1 de 2-naftóis (**6**) utilizando dicalcogenetos de diorganoila (**58**, **70**), Fe(III) e fontes de íons iodeto como catalisadores.

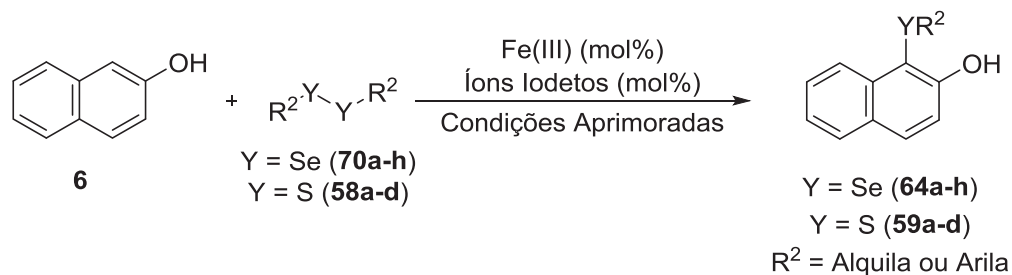
3.2 Objetivos Específicos

Inicialmente, pretende-se investigar a calcogenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando como reagente modelo o disseleneto de difenila (**70a**) (**Esquema 22**). As melhores condições reacionais para esta transformação serão estudadas através da variação do catalisador, quantidade do catalisador, presença de aditivos, efeitos do solvente e temperatura.



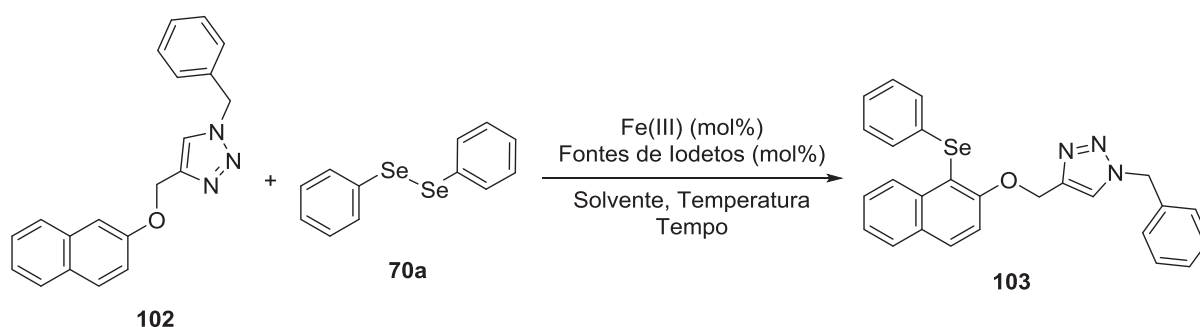
Esquema 22: Avaliação das melhores condições reacionais para calcogenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando disseleneto de difenila (**64a**).

Os efeitos estereoeletrônicos atuantes nessa reação serão avaliados pela presença de diferentes substituintes nos dicalcogenetos de diorganoila (**70a-h**, **58a-d**). Os produtos desejados 1-organocalcogeno-2-naftóis (**64**) foram caracterizados através de métodos convencionais de Espectrometria de Massas (EM) de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C (**Esquema 23**). Além disso, foram adquiridas informações experimentais para compreender o ciclo catalítico da transformação.



Esquema 23: Escopo da reação de calcogenilação regioseletiva na posição 1 de 2-naftóis (**6**) utilizando dicalcogenetos de diorganoila (**58a-d**, **70a-h**), Fe(III) e íons iodeto.

Buscando expandir este método para aplicação em moléculas com maior complexidade estrutural, planejou-se a síntese de um derivado de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído com estrutura geral (**103**), ou seja, contendo um fragmento molecular com o núcleo naftênico rico eletronicamente (**Esquema 24**). Esse composto será utilizado para calcogenilação direta utilizando o sistema com disseleneto de difenila (**70a**), e fontes de Fe(III) e íons iodeto como catalisadores. Os intermediários e produtos desta rota sintética foram caracterizados utilizando métodos espectroscópicos e espectrométricos convencionais (EM de baixa resolução por impacto de elétrons, RMN de ^1H e ^{13}C).



Esquema 24: Avaliação da selenilação direta de (**102**) utilizando as condições aprimoradas com fontes de Fe(III) e íons iodeto como catalisadores na síntese de (**103**).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, serão apresentados e discutidos os resultados do aprimoramento das condições para selenilação direta regioseletiva do 2-naftol (**6**) utilizando o disseleneto de difenila (**70a**) e o sistema contendo Fe(III) e fontes de íons iodeto. Essa primeira etapa compreende a avaliação dos efeitos da temperatura, tempo, solvente, íon haletos e fontes de Fe(III).

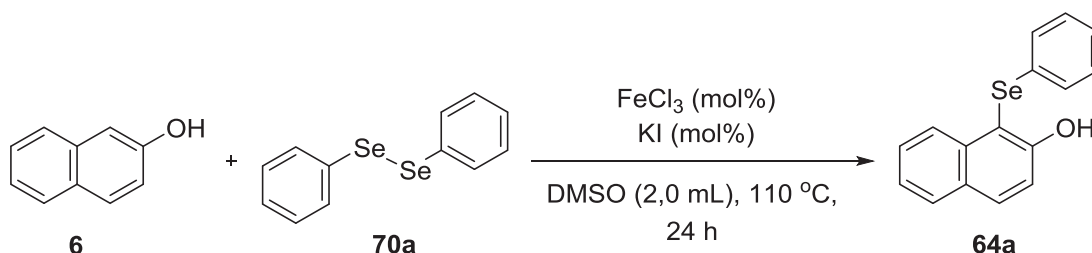
Resultados anteriores demonstraram que o sistema contendo FeCl₃ (10 mol%) e KI (10 mol%) em DMSO (sulfóxido de dimetila) foi eficiente para calcogenilação direta regioseletiva na posição 3 de derivados indólicos em condições brandas.⁷⁸ Esses resultados são muito promissores, uma vez que a combinação das abundantes fontes de Fe(III) com os dicalcogenetos de diorganoila emerge como uma estratégia simples para a síntese de uma ampla variedade de compostos orgânicos contendo selênio.^{82-85, 88.}

Considerando esses resultados anteriores, inicialmente realizaram-se experimentos utilizando o 2-naftol (**6**) (0,50 mmol) e disseleneto de difenila (**70a**) (0,25 mmol; 0,5 equivalente) como materiais de partida, tendo em vista o aprimoramento das condições reacionais. Buscando a obtenção rápida de resultados e o acompanhamento detalhado da reação e eventuais subprodutos, os rendimentos da etapa de otimização foram obtidos via cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM), empregando antraceno como referência (materiais e métodos, item 6.2). As condições iniciais utilizaram FeCl₃ e KI como catalisadores, em DMSO na temperatura de 110 °C por 24 h (**Tabela 2**) ou seja, em analogia as condições aprimoradas da calcogenilação na posição 3 de indóis.⁷⁸

No primeiro experimento, foram utilizados 2,5 mol% de FeCl₃, 2,5 mol% de KI, 110 °C e DMSO como solvente, obtendo-se o produto desejado (**64a**) em 87% de rendimento após 24 h (**Tabela 2**, entrada 1). Quando a reação foi realizada com 5,0 mol% de FeCl₃ e 5,0 mol% de KI, obteve-se o produto esperado com rendimento maior que 99% (**Tabela 2**, entrada 2). O uso de 10 mol% de ambos os reagentes (FeCl₃ e KI) proporcionou um decréscimo no rendimento do produto (**64a**) para 70% (**Tabela 2**, entrada 3). Como se verificam nas entradas 3-6 da tabela 2, o aumento da quantidade de FeCl₃ e KI no sistema para 15, 20 e 30 mol% novamente exerceu uma redução gradual dos rendimentos. Destaca-se que o monitoramento dessas

reações também foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), sendo possível observar somente os reagentes de partida (**6** e **70a**) e o produto (**64a**) através dessa análise.

Tabela 2: Otimização das condições reacionais para a selenilação direta do 2-naftol (**6**) com disseleneto de difenila (**70a**), utilizando FeCl₃ e KI como catalisadores.



Entrada	FeCl ₃ (mol %)	KI (mol %)	Rendimento (64a) ^a (%)
1	2,5	2,5	87 ^c
2	5,0	5,0	> 99 (96) ^b
3	10	10	69 ^c
4	15	15	35 ^c
5	20	20	9,0 ^c
6	30	30	6,0 ^c
7	5,0	-	38 ^c
8	-	5,0	-

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equiv), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, 110 °C, 24 h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Rendimento isolado por cromatografia em coluna, utilizando misturas de hexano e acetato de etila como fase móvel. ^c Cromatograma do bruto reacional mostrou bandas de eluição relativas aos materiais de partida (**6** e **70a**) e ao produto (**64a**).

Conforme relatado anteriormente, a combinação do FeCl₃ e KI no sistema pode produzir iodo molecular *in situ* mediante a uma reconhecida reação redox.⁷⁹⁻⁸⁰ Além disso, observam-se na literatura inúmeras reações entre arenos ricos eletronicamente e dicalcogenetos de diorganoila utilizando-se I₂ como catalisador,^{46,55,81} o que torna importante a investigação do envolvimento desta espécie no mecanismo da selenilação do 2-naftol (**6**). Considerando esta possibilidade, diversos experimentos foram selecionados buscando avaliar detalhadamente os efeitos individuais dos reagentes nos rendimentos reacionais.

Nesse contexto, quando a reação foi realizada somente com 5,0 mol% de FeCl₃ e na ausência de KI, obteve-se o 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**) em 38% de rendimento (**Tabela 2**, entrada 7). O rendimento na ausência de KI pode ser justificado pela reação ácido-base entre o Fe(III) e disseleneto de difenila (**70a**), que pode formar um eletrófilo de organosselênio *in situ*,^{77,83-85} permitindo uma reação via SEAr com um areno rico em elétrons. Quando se trata do 2-naftol (**6**), a presença de

espécies eletrofílicas dessa natureza foi suficiente para promover a reação. Por outro lado, quando somente 5,0 mol% de KI foi utilizado, o produto (**64a**) não foi detectado, sugerindo que a presença de Fe(III) possui um papel fundamental na transformação (**Tabela 2**, entrada 8).

A caracterização estrutural de **64a** foi realizada por Espectrometria de Massas (EM) de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do produto isolado da reação (**Tabela 2**, entrada 2), como também através da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) dos núcleos de hidrogênio e carbono (^1H , ^{13}C). O espectro de massas de **64a** exibiu o sinal do íon molecular com distribuição isotópica compatível com os 6 isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio, com a razão massa carga (m/z) mais intensa para o isótopo do ^{80}Se em maior fração (49,6%) (**Figura 7**).

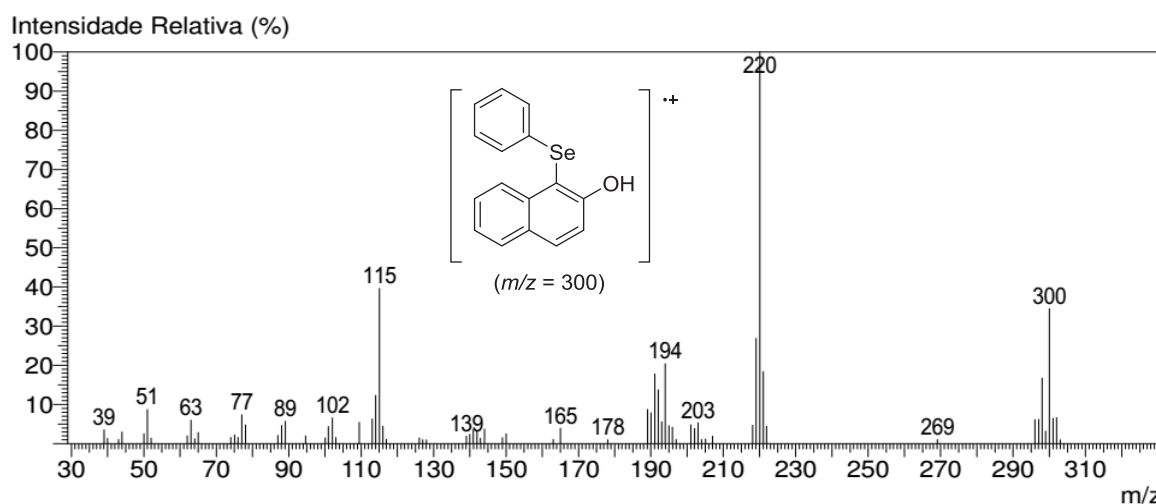


Figura 7. Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**).

Com relação à caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do composto **64a**, o espectro de RMN de ^1H está apresentado na **Figura 8**. As integrais relativas evidenciam a presença de 12 hidrogênios na estrutura molecular, de acordo com o composto esperado. Observou-se no produto isolado o desaparecimento do simpleto em 7,12 ppm característico do 2-naftol (**6**), sugerindo que a reação ocorreu na posição 1. Além disso, verificou-se a presença de um duplete em 7,84 ppm ($J = 8,8$ Hz) referente ao hidrogênio H4, e outro duplete em 7,37 ppm ($J = 8,8$) relacionado ao hidrogênio H3. A partir da multiplicidade dos sinais, deslocamento

químico, integral relativa e constante de acoplamento, foi possível atribuir o duplo duplete em 8,26 ppm ($J = 8,5; 1,1$ Hz) ao hidrogênio H8, e o duplo duplete em 7,85 ppm ($J = 8,1; 1,3$ Hz) ao hidrogênio H5. O deslocamento químico do hidrogênio H8 foi deslocado para maiores frequências devido a proximidade espacial ao átomo de selênio na posição peri.^{32,87,88} Novamente, através da análise das constantes de acoplamento, observou-se que o duplo duplo dublete em 7,46 ppm ($J = 8,4; 6,8; 1,4$ Hz) com integral relativa a 1 hidrogênio refere-se ao hidrogênio H7, e o duplo duplo duplete em 7,33 ppm ($J = 8,0; 6,8; 1,2$ Hz) está relacionado ao hidrogênio H6. Por fim, o multipletto entre 7,18-7,06 com integral relativa para 5 hidrogênios, é proveniente do grupo fenila ligado ao selênio.

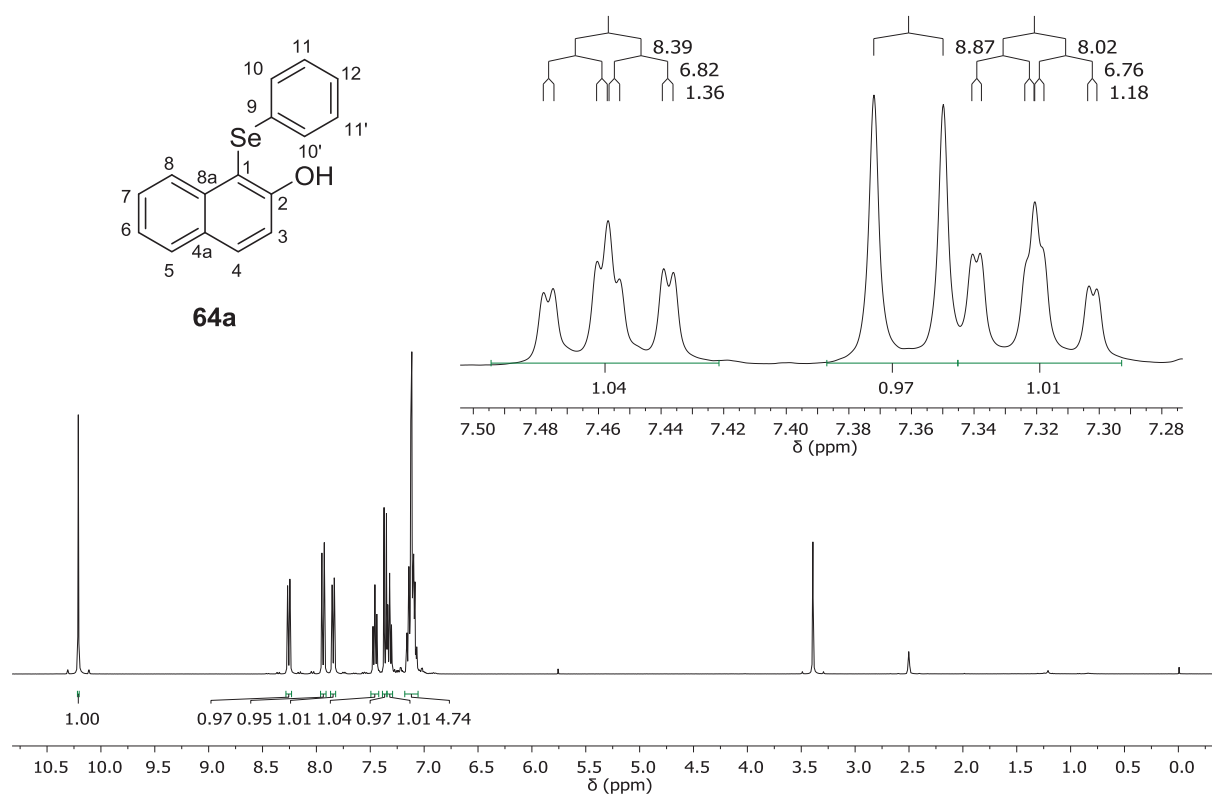


Figura 8: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**).

A partir da análise do espectro de RMN de ¹³C (**Figura 9**), observaram-se os 14 sinais esperados para os 16 átomos de carbono na estrutura molecular proposta (**64a**). Adicionalmente, mediante avaliação da intensidade dos sinais, observam-se 5 sinais referentes aos carbonos quaternários da estrutura molecular (158,1; 136,6; 133,3; 129,1; 108,1 ppm). O sinal em 158,1 ppm refere-se ao carbono C2 ligado diretamente ao átomo de oxigênio da hidroxila, e os sinais em 136,6 ppm e 133,3

ppm estão relacionados aos carbonos C8a e C4a da junção dos anéis do fragmento naftaleno. Na região em destaque (ampliação), percebe-se a sobreposição de três sinais (129,1; 129,0; 128,9 ppm), com o sinal em 129,1 ppm sendo do carbono C9. Por outro lado, em 108,1 ppm observa-se o sinal referente ao carbono quaternário C1, ligado ao átomo de selênio. Os carbonos C3 e C4 da estrutura molecular (**64a**) podem ser detalhados pelos sinais característicos em 118,6 ppm e 132,5 ppm, respectivamente. O sinal do carbono C3 apresenta um deslocamento para menores frequências devido à maior densidade eletrônica gerada nessa posição pela hidroxila na posição *orto*. Por fim, o sinal relativo ao carbono C8 possui deslocamento químico de 126,9 ppm, e o sinal em 129,0 ppm refere-se ao carbono C5. Os demais sinais no espectro de RMN de ^{13}C do composto (**64a**) (C6, C7, C10/C10', C11/C11' e C12) estão de acordo com dados da literatura.⁵⁵

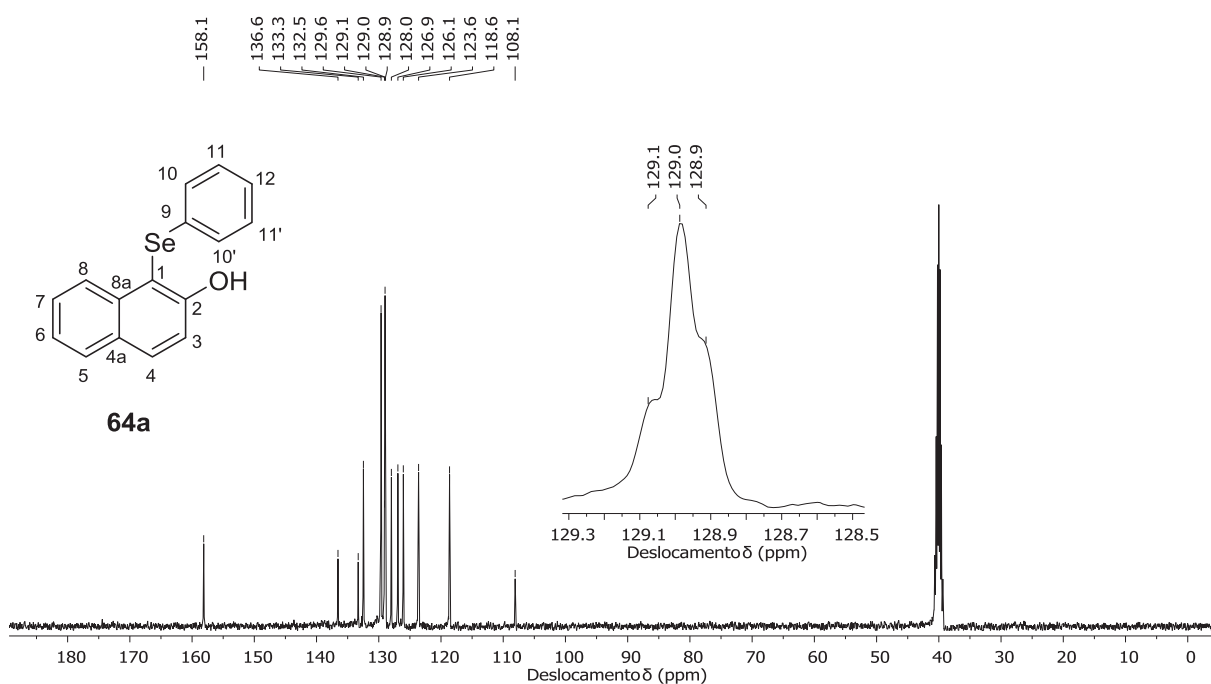
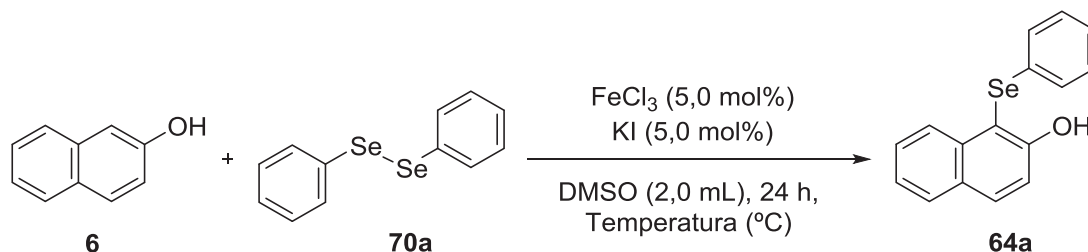


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**).

De posse do produto devidamente caracterizado, mais experimentos para otimização das condições reacionais foram realizados. Muitas variáveis podem influenciar a taxa de uma reação, como por exemplo, a temperatura ou concentração, e a combinação destes fatores tornam-se importantes na investigação das melhores condições reacionais para selenilação direta do 2-naftol (**6**). Nesse sentido, primeiramente, avaliou-se o efeito da temperatura (**Tabela 3**). Nas

condições empregando 5,0 mol% de FeCl_3 e 5,0 mol% de KI na temperatura de 70 °C por 24 horas, **64a** foi obtido com 17% de rendimento (**Tabela 3**, entrada 1).

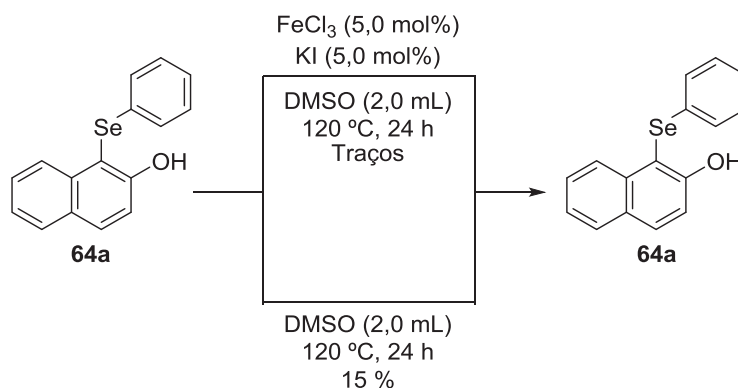
Tabela 3: Avaliação do efeito da temperatura na selenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando disseleneto de difenila (**70a**), FeCl_3 e KI em DMSO.



Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (64a) ^a (%)
1	70	17 ^b
2	90	53 ^b
3	110	> 99 ^c
4	120	-

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equiv), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, Temperatura °C, 24 h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Cromatograma do bruto reacional mostra bandas de eluição relativas aos materiais de partida e ao produto obtido. ^c Informação da tabela 2, entrada 2, inserida para comparação.

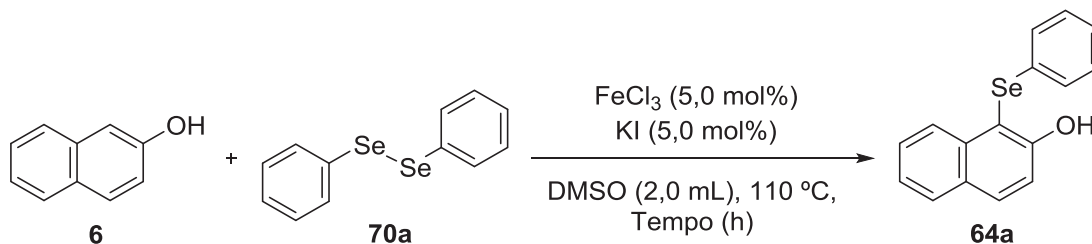
Quando a temperatura foi 90 °C, alcançou-se 53% de rendimento do produto **64a** (**Tabela 3**, entrada 2). O 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**) não foi detectado quando a temperatura da reação foi 120 °C (**Tabela 3**, entrada 4), o que sugere sua baixa estabilidade sob temperaturas maiores que 110 °C. A avaliação do teste de estabilidade de **64a** foi averiguada utilizando-se 0,5 mmol de **64a** na presença de 5 mol% de FeCl_3 e 5 mol% de KI na temperatura de 120 °C, observando-se por CG-MS a presença de três bandas de eluições referentes a **6**, **70a** e traços de **64a** (**Esquema 25**), o que também foi observado quando a reação foi efetuada somente com DMSO como solvente, detectando-se apenas 15 % do material de partida recuperado. Esses resultados sugerem que o produto



Esquema 25: Teste de estabilidade do 1-fenilseleno-2-naftol (**64a**).

O tempo reacional também foi avaliado, e os dados estão apresentados na **Tabela 4**. De maneira geral, observaram-se menores rendimentos com a redução da tempo. Quando a reação foi desenvolvida por 12 h sob temperatura de 110 °C, se obteve o produto desejado (**64a**) em somente 38% de rendimento (**Tabela 4**, entrada 1). Ainda, o aumento do tempo reacional para 18 h permitiu a formação do produto em 48% de rendimento (**Tabela 4**, entrada 2). Neste contexto, observa-se que nenhum desses experimentos superou o rendimento do produto (**64a**) obtido após o tempo de 24 h (**Tabela 4**, entrada 3). Em todos esses experimentos, a análise do bruto reacional por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas evidenciou a presença de três bandas de eluições referentes aos materiais de partida (**6**), (**70a**) e do produto (**64a**), indicando que o tempo de 24 h é fundamental para a total conversão dos materiais de partida em produtos (**Tabela 4**, entradas 1-3).

Tabela 4: Avaliação do efeito do tempo na selenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando disseleneto de difenila (**70a**), FeCl₃ e KI em DMSO.



Entrada	Tempo (h)	Rendimento (64a) ^a (%)
1	12	38 ^b
2	18	48 ^b
3	24	> 99 ^c

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equiv), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, Temperatura °C, tempo (h). ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Cromatograma do bruto reacional mostra bandas de eluição relativas aos materiais de partida e ao produto obtido. ^c Informação da tabela 2, entrada 2, inserida para comparação.

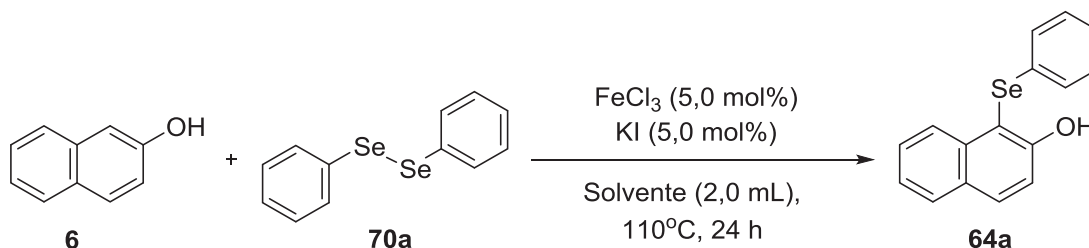
Considerando que essa reação foi desenvolvida em solução, torna-se essencial investigar a maneira que a solvente influencia a velocidade da transformação. Alguns exemplos dos efeitos dos solventes envolvidos em reações químicas são: solubilidade dos reagentes, solvatação específica de cátions ou ânions, estabilização dos estados fundamentais, estados de transição ou intermediários reacionais, atuação específica do solvente no mecanismo, etc. Nesse sentido, os impactos de diferentes solventes foram investigados na selenilação direta do 2-naftol (**6**) (**Tabela 5**), e uma dependência significativa dessa variável foi identificada.

Nas reações químicas em meio líquido homogêneo, os solventes podem responder perante a alteração da distribuição de cargas em um sistema. Nesse contexto, como a maioria dos solventes utilizados em reações orgânicas são substâncias dielétricas (com baixa condutividade elétrica), a medida da capacidade do solvente para reduzir o campo elétrico entre as placas de um capacitor, a chamada constante dielétrica (ϵ), torna-se uma propriedade muito relevante. Esse atributo pode indicar a habilidade do solvente para acomodar a separação de cargas durante o curso de uma reação, sendo uma característica importante principalmente em reações iônicas. Exemplificando, solventes com alta constante dielétrica são mais efetivos na redução das forças atrativas e repulsivas entre íons em solução.

Observou-se que a reação foi eficiente em DMSO (**Tabela 5**, entrada 1). No entanto, quando a reação entre o 2-naftol (**6**) e disseleneto de difenila (**70a**) foi realizada na presença de 5,0 mol% de FeCl₃ e 5 mol% de KI em 2,0 mL de DMF

(*N,N*-dimetilformamida) (**Tabela 5**, entrada 2), um solvente com constante dielétrica suavemente menor, (**64a**) foi obtido em somente 9% de rendimento.

Tabela 5: Avaliação do efeito do solvente para a selenilação direta do 2-naftol (**6**) com disseleneto de difenila (**70a**), utilizando FeCl₃ e KI como catalisadores.



Entrada	Solvente	Constante Dielétrica (ϵ) ^c	Rendimento (64a) ^a (%)
1	DMSO	47,0	> 99
2	DMF	37,0 ^c	9,0
3	MeCN	38,0	n.d
4	NMP	32,0	13
5	DMSO/H ₂ O	-	35
6	THF	7,6	8,0
7	DCM	9,1	n.d
8	Xileno	2,3	3,0

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equivalente), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de solvente, 24 h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Informação da tabela 2, entrada 2, inserida para comparação. ^c Constantes dielétricas (ϵ) obtidas na literatura específica, referências: Constantes dielétricas (ϵ) da compilação das propriedades dos solventes em J. A. Riddick and W. B. Bunger, eds., Organic Solvents, Vol II of Techniques of Organic Chemistry, 3rd edition, Wiley-Interscience, New York, 1970; 2 mL de DMSO e 0,5 mL de água destilada.

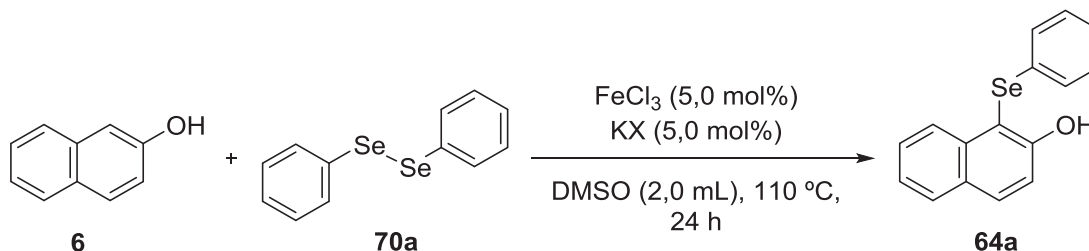
Os baixos rendimentos do produto (**64a**) também foram relatados com NMP (*N*-Metil-2-pirrolidinona), obtendo-se 13% de rendimento (**Tabela 5**, entrada 4). Adicionalmente, o uso de MeCN (acetonitrila) nas mesmas condições reacionais proporcionou o rendimento de 1% (**Tabela 5**, entrada 3), e considerando a similaridade dos valores das constantes dielétricas entre DMF, MeCN e DMSO, efeitos não relacionados as constantes dielétricas do meio podem estar envolvidos quando se trata do DMSO.

Recentemente, sistemas que utilizam I₂/DMSO têm apresentado uma ampla aplicabilidade sintética,^{55,81} principalmente no que diz respeito a utilização de iodo catalítico e sua regeneração a partir da oxidação do HI e redução do DMSO. Além disso, em diversas reações de calcogenilação de arenos, o DMSO tem uma forte influência no percurso da reação, principalmente no que se refere as etapas de oxidação de organocalcogenolatos formados no meio para regeneração dos dicalcogenetos de diorganoila.^{55,78,81}

O efeito da presença de água no sistema também foi investigado (**Tabela 5**, entrada 5). Efetuando-se a reação entre o 2-naftol (**6**) e disseleneto de difenila (**70a**) em uma mistura contendo 2,0 mL de DMSO e 0,5 mL de água destilada, obteve-se 30% de rendimento do produto (**64a**). Intrigantemente, a adição de água ao frasco reacional contendo os demais reagentes (naftol (**6**), disseleneto de difenila (**70a**), KI e FeCl_3) promoveu um aquecimento significativo no sistema, possivelmente oriundo da hidrólise exotérmica do FeCl_3 em meio aquoso,⁸⁹ em conjunto com a formação de um precipitado não identificado na reação antes de acoplá-la ao banho de óleo. Ademais, utilizando-se solventes com baixas ou moderadas constantes dielétricas, como THF (tetraidrofurano), xileno ou DCM (diclorometano), o produto (**64a**) foi obtido em baixos rendimentos (**Tabela 5**, entradas 6-8) e a análise do bruto reacional por CG-EM evidencia a presença das bandas de eluição somente dos materiais de partida.

Nos próximos experimentos, os efeitos específicos da adição de íons haleto no sistema foram investigados (**Tabela 6**). As reações avaliadas nesses testes envolvem o uso de 5,0 mol% de FeCl_3 e 5,0 mol% do sal do haleto em DMSO, sob temperatura de 110 °C durante 24 h, ou seja, as condições que forneceram os melhores rendimentos do produto (**64a**). Assim, observa-se que com a adição de 5,0 mol % de KF, o produto foi obtido em somente 11 % de rendimento (**Tabela 6**, entrada 1). Utilizando-se 5,0 mol% de KCl ou KBr, os rendimentos permaneceram baixos, e o produto (**64a**) foi obtido em 6% e 12% de rendimento, respectivamente (**Tabela 6**, entradas 2 e 3). Nessas condições, o monitoramento das reações por cromatografia em camada delgada mostrou a presença majoritária dos materiais de partida mesmo após 24 h de reação sob essas condições (**Tabela 6**, entradas 1-3). Interessantemente, o iodeto de potássio se mostrou mais efetivo como aditivo dessa reação em conjunto com o FeCl_3 , e a grande diferença nos rendimentos sugere uma ação específica desse reagente no mecanismo de selenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando disseleneto de difenila (**70a**), possivelmente relacionado com a formação *in situ* de I_2 pela oxidação dos íons iodeto pelo Fe(III) .^{79,80} Na presença de I_2 , disselenetos de diorganoila formam espécies eletrofílicas de organosselênio (ArSel), que promoverem a selenilação de arenos ricos em elétrons.

Tabela 6: Avaliação do efeito dos íons haleto na selenilação direta do 2-naftol (**6**) utilizando disseleneto de difenila (**70a**), FeCl₃ e KI em DMSO.



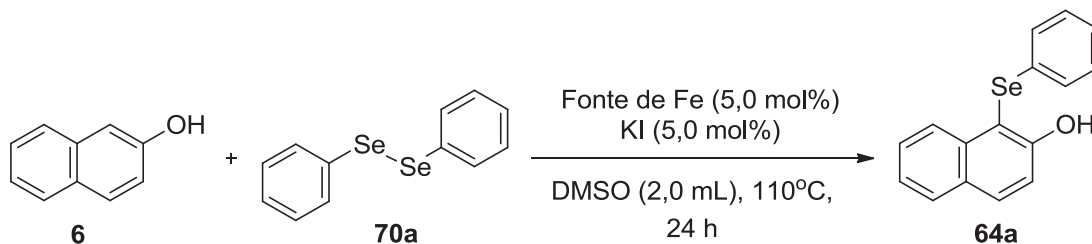
Entrada	Haleto	Rendimento (64a) ^a (%)
1	KF	11 ^b
2	KCl	6,0 ^b
3	KBr	12 ^b
4	KI	> 99 ^c

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equiv), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, 110 °C, 24 h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Cromatograma do bruto reacional mostra bandas de eluição relativas aos materiais de partida e ao produto obtido. ^c Informação da tabela 2, entrada 2, inserida para comparação.

Na próxima etapa, realizou-se a avaliação de diferentes fontes de ferro, como também do papel de possíveis metais de transição como impurezas no sistema reacional (**Tabela 7**). A partir do reconhecimento que traços de óxido de Cu(I) podem estar presentes no FeCl₃ disponível comercialmente,⁷⁶ um experimento utilizando somente 5,0 mol% de Cu₂O como catalisador foi desenvolvido, e o produto desejado (**64a**) foi obtido em 9% de rendimento (**Tabela 7**, entrada 1). Esta informação indica que o Cu₂O não atua como catalisador efetivo da reação, mesmo que esteja presente como impureza no FeCl₃. Embora possíveis impurezas de Cu(I) não serem cataliticamente ativas nesse sistema, estudos recentes apresentaram metodologias versáteis para a calcogenilação de indóis,⁹⁰ imidazopiridinas e cumarinas,⁹¹ utilizando como catalisadores fontes de Cu(I).

Nas demais reações, o produto **64a** foi detectado com rendimentos entre 2-20% utilizando diversos sais de ferro nos estados de oxidação (II) e (III). Por exemplo, quando a reação foi desenvolvida com óxido de ferro (III) ou magnetita [Fe(II), Fe(III)], baixos rendimentos de **64a** foram obtidos (**Tabela 7**, entradas 2 e 3), indicando que essas classes de possíveis impurezas são cataliticamente pouco ativas nesse sistema.

Tabela 7: Otimização das fontes de ferro para a selenilação direta do 2-naftol (**6**) com disseleneto de difenila (**70a**) e KI como catalisador.

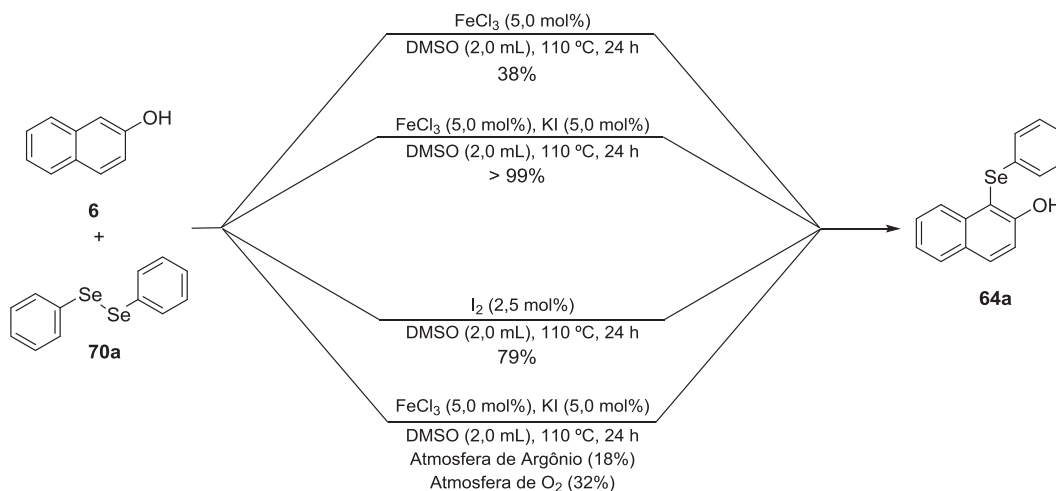


Entrada	Fonte de Ferro	Rendimento (64a) ^a (%)
1	- (Cu ₂ O)	9,0 ^b
2	Fe ₂ O ₃	2,0 ^b
3	Fe ₃ O ₄	7,0 ^b
4	FeCl ₃ ·6H ₂ O	3,0 ^b
5	Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	16 ^b
6	Fe ₂ (CO ₃) ₃	8,0 ^b
7	C ₆ H ₅ FeO ₇	18 ^b
8	FeBr ₃	20 ^b
9	FeCl ₃	> 99 ^c

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equiv), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**70a**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, Temperatura 110 °C, 24 h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando antraceno como referência. ^b Cromatograma do bruto reacional mostra bandas de eluição relativas aos materiais de partida e ao produto obtido. ^c Informação da tabela 2, entrada 2, inserida para comparação.

Não foram identificados incrementos nos rendimentos da reação com outros sais de Fe(III), como por exemplo FeCl₃·6H₂O, Fe(NO₃)₃·9H₂O, Fe₂(CO₃)₃, C₆H₅FeO₇ ou FeBr₃ (**Tabela 7**, entradas 4-8). Conforme comentado anteriormente (**Tabela 5**, entrada 5), a reação exibiu baixos rendimentos na presença de água, e isto também foi retratado nos experimentos com os catalisadores de Fe(III) contendo fontes de água (**Tabela 7**, entradas 4 e 5).

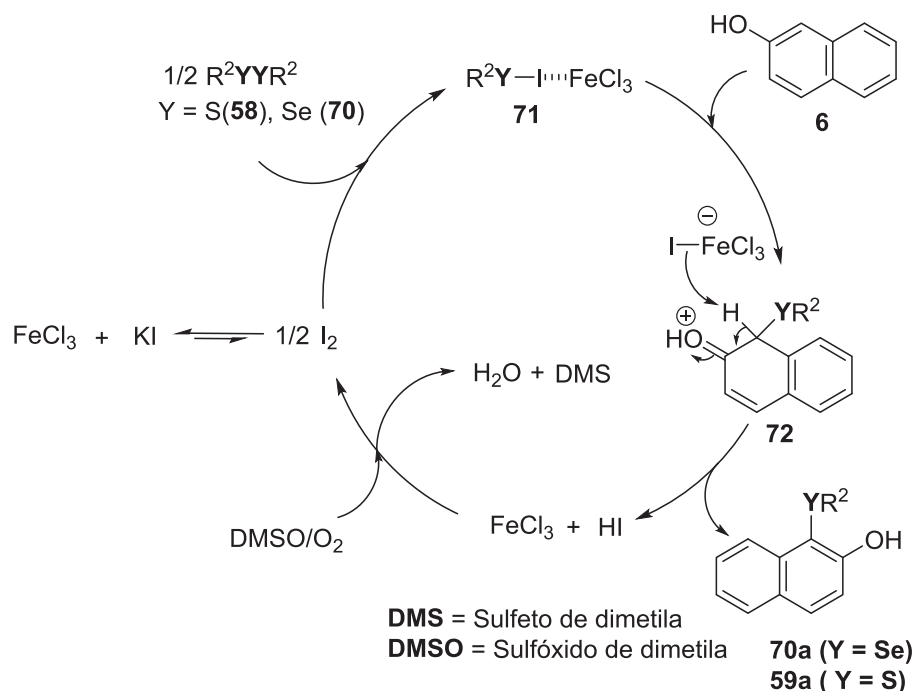
Tendo em vista os resultados obtidos nas tabelas 3-8, as condições adequadas para a selenilação do 2-naftol (**6**) com o disseleneto de difenila (**70a**) consiste no uso de 5 mol% de FeCl₃, 5 mol% de KI, DMSO como solvente, sob temperatura de 110 °C por 24 h. Com o objetivo de adquirir informações qualitativas sobre o percurso da reação, alguns controles experimentais foram efetuados buscando a compreensão detalhada do ciclo catalítico dessa transformação (**Esquema 26**).



Esquema 26: Controles para determinação do ciclo catalítico. Rendimentos obtidos por CG-EM, utilizando antraceno como referência.

Com o intuito de averiguar uma proposta plausível do mecanismo reacional, avaliamos alguns testes preliminares. Efetuando-se a reação na presença de 5 mol% de FeCl₃, o produto (**64a**) foi obtido em 38% de rendimento. Na presença de 5 mol% de KI e 5 mol% de FeCl₃, o produto foi obtido em rendimentos maiores que 99%. Considerando uma possível formação de I₂ a partir da oxidação de ânions iodetos pelo Fe(III), efetuou-se um teste utilizando uma quantidade teórica máxima de 2,5 mol% de I₂ como catalisador (considerando 5 mol% de KI e 5 mol% de FeCl₃). Nessa situação, o produto **64a** foi obtido em 79% de rendimento. Esses resultados sugerem uma possível formação de espécies ArSel no meio reacional mediante a formação *in situ* de I₂.^{55,81}

Considerando as condições sob atmosfera ambiente dos experimentos desenvolvidos, o papel do O₂ como agente oxidante também foi averiguado. Quando a reação foi efetuada nas condições otimizadas contendo 5 mol% de FeCl₃, 5 mol% de KI em 2,0 mL de DMSO, 110 °C, contudo sob atmosfera de argônio por 24 h, **64a** foi obtido somente em 18% de rendimento. Por outro lado, quando a reação foi feita sob atmosfera de O₂, o produto desejado (**64a**) foi alcançado em somente em 32% de rendimento. É interessante notar que, embora as reações sejam conduzidas sob atmosfera ambiente contendo O₂, há uma concentração ideal de O₂ no sistema para obtenção do rendimento ideal da reação, e conforme observado, o excesso de O₂ no sistema foi prejudicial para o ciclo catalítico. Com base nesses resultados, um ciclo catalítico plausível pode ser apresentado (**Esquema 27**).



Esquema 27: Proposta de ciclo catalítico para selenilação direta de 2-naftol (6).

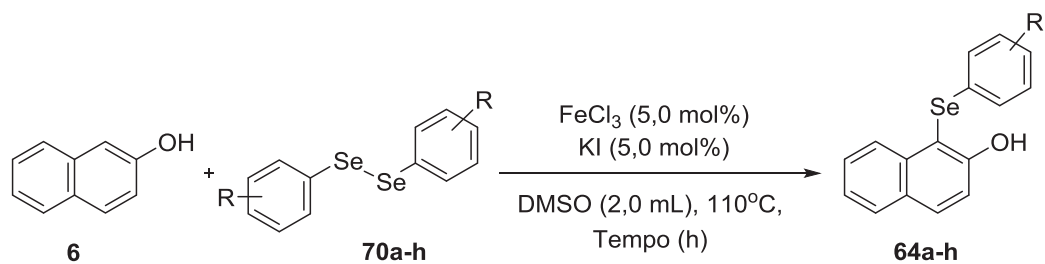
Primeiramente, um equilíbrio dinâmico entre FeCl₃ e KI é estabelecido para a formação de I₂ *in situ*.^{79,80} Subsequentemente, um intermediário na forma de R²YI (71) é gerado, e a reação processa-se via ataque nucleofílico do sistema de elétrons π do 2-naftol (6), catalisada por Fe(III) presente no meio reacional, nas espécies R²YI, fornecendo 1-fenilseleno-2-naftol (64a) e concomitante formação de HI. A regeneração de I₂ pela oxidação de HI pelo DMSO finaliza o ciclo catalítico. Para as espécies R²YI, alguns estudos propuseram que esses intermediários são observáveis diretamente quando grupo R² foi um grupo volumoso (por exemplo, R² = mesitila).⁸⁶ No entanto, em virtude das altas temperaturas reacionais que tornam a observação dessas espécies eletrofílicas de organosselênio difíceis, alguns autores têm relatado a formação dessas espécies *in situ* sem sua observação direta no sistema.^{79,80}

A avaliação do escopo dessa metodologia foi realizada primeiramente utilizando diversos disselenetos de diorganoila (70a-h) contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao grupo arila, como também empregando o disseleneto de dibutila (70h). De modo geral, os rendimentos dos produtos com estrutura geral 64 foram dependentes dos substituintes nos disselenetos de diorganoila (70). Nesta etapa, todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), e os experimentos

foram encerrados após a observação do consumo total do 2-naftol (**6**). Os resultados estão resumidos na tabela 8. Quando os disselenetos de di(4-metoxi)fenila, di(4-metil)fenila e di(2,4,6-trimetil)fenila foram utilizados, obtiveram-se os produtos desejados (**64d-f**) em rendimentos de 63%, 70% e 60% (**Tabela 8**, entradas 4-6), respectivamente. De maneira geral, verificou-se que esses disselenetos de diorganoila foram consumidos mais lentamente, se comparados aos disselenetos de diorganoila contendo grupos retiradores de elétrons, como o disseleneto de di(4-cloro)fenila ou di(3-trifluorometil)fenila. Os efeitos estéricos apresentaram ligeira influência, e após um experimento de 24 h, o produto (**64f**) foi isolado em 60% de rendimento (**Tabela 8**, entrada 6). O uso de disseleneto de di(1-naftila) forneceu o produto (**64g**) em 75% de rendimento somente após 32 h de reação, novamente mostrando que os efeitos estéricos no disseleneto de diorganoila são relevantes na reação (**Tabela 8**, entrada 7). Observou-se que disselenetos de diorganoila contendo substituintes retiradores de elétrons, como o disseleneto de di(4-cloro)fenila e disseleneto de di(3-trifluormetilfenil) foram consumidos em tempos inferiores (menor que 24 h), fornecendo os produtos 1-organoseleno-2-naftóis (**64b**) e (**64c**) em 72% e 75% de rendimento, respectivamente (**Tabela 8**, entradas 2 e 3). Considerando o ciclo catalítico proposto no esquema 24, o consumo mais rápido dos disselenetos de diorganoila contendo grupos retiradores de elétrons é esperado, tendo em vista a possível etapa determinante da taxa de reação sendo uma SEAr. Possivelmente, grupos retiradores de elétrons no grupo arila da espécie R^2YI tornam este reagente mais deficiente eletronicamente, acelerando a taxa da reação.¹¹¹

Tabela 8: Escopo reacional para selenilação direta de 2-naftol (**6**)

(continua)



Entrada	Produto	Tempo (h)	Rendimento (64a-h)(%) ^a
1	 64a	24	97
2	 64b	19	72
3	 64c	22	75
4	 64d	26	63
5	 64e	18	70

Tabela 8: Escopo reacional para selenilação direta de 2-naftol (**6**)

(conclusão)

Entrada	Produto	Tempo (h)	Rendimento (64a-h)(%) ^a
6	 64f	24	60
7	 64g	32	75
8	 64h	24	50

Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equivalente), 0,25 mmol de disseleneto de diorganoila (**70a-h**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, 110 °C, Tempo indicado na tabela. ^aRendimentos isolados.

O escopo da reação com o 2-naftol (**6**) foi ampliado para os dissulfetos de diorganoila (**59a-d**), e os resultados estão apresentados na **Tabela 9**. De maneira geral, a sulfenilação do 2-naftol (**6**) com dissulfetos de diarila (**59a-d**) exibiram rendimentos suavemente menores, mesmo com tempos reacionais mais longos do que os utilizados com disselenetos de diorganoila (**70a-h**). A menor reatividade destes reagentes pode estar associada com a maior energia do orbital σ^* da ligação S-I nas espécies intermediárias ArSI formadas *in situ*.¹¹¹

Tabela 9: Escopo reacional para sulfenilação direta de 2-naftol (**6**)

Entrada	Produto	Tempo (h)	Rendimento (59a-h)(%) ^a
1	 59a	24	97
2	 59b	19	72
3	 59c	22	75
4	 59d	26	63

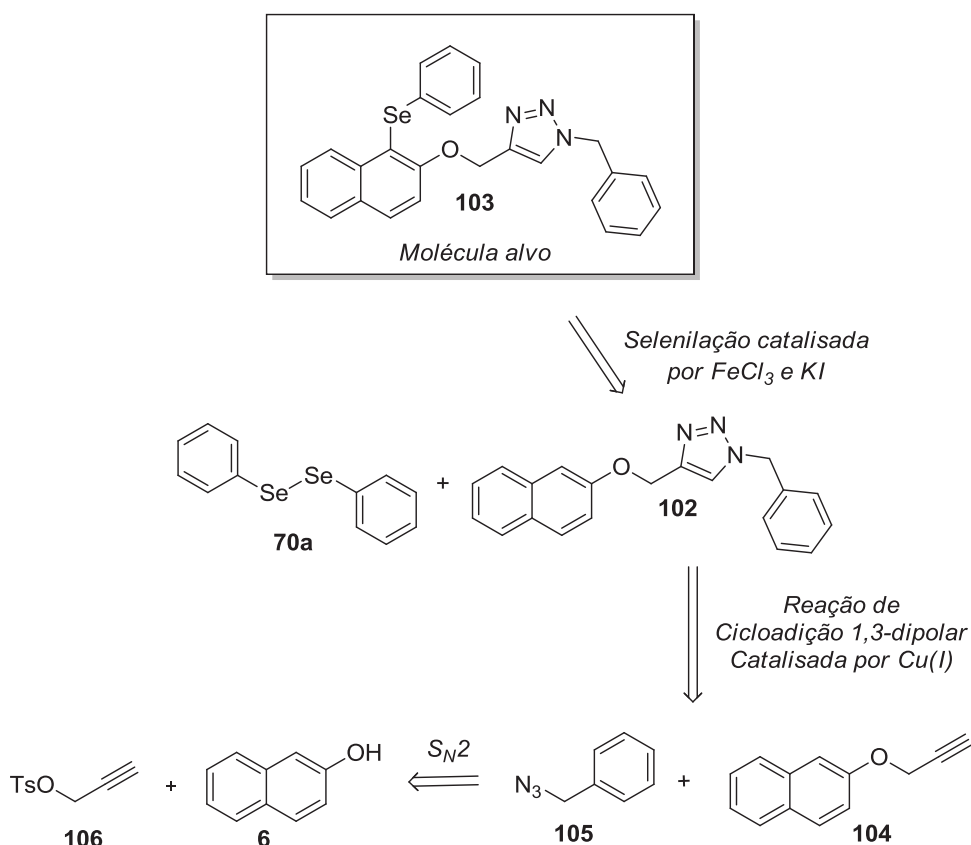
Condições reacionais: 0,50 mmol de 2-naftol (**6**) (1,0 equivalente), 0,25 mmol de dissulfeto de diorganolla (**58a-d**) (0,5 equivalente), 2,0 mL de DMSO, 110 °C, Tempo indicado na tabela. ^aRendimentos isolados.

Compostos orgânicos derivados dos naftalenos possuem grande relevância farmacológica comercial, exibindo diversas propriedades biológicas interessantes discutidas anteriormente. Sob outra perspectiva, inúmeras moléculas orgânicas contendo átomos de selênio apresentam valiosos comportamentos miméticos das glutathione peroxidases (GPx), e estão correlacionadas com a prevenção de doenças como câncer, Alzheimer e Parkinson. Com reconhecida notoriedade, os derivados do 1,2,3-triazol apresentam inúmeras aplicações em diversos ramos da química,⁹³

como na química orgânica e organometálica,⁹³⁻⁹⁵ ciência dos materiais^{96,97} e química medicinal.^{98,99}

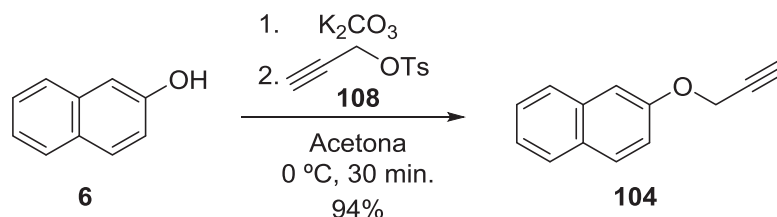
Tendo em vista os atributos dessas classes de compostos, planejou-se a síntese de uma substância contendo esses três fragmentos orgânicos, visando uma futura avaliação das suas propriedades biológicas contra células tumorais (câncer de mama - linhagem MCF-7 e células de hepatocarcinoma humano - células HepG2). Além disso, busca-se inserir a calcogenilação direta com o FeCl_3 e KI em uma rota sintética complexa, de maneira a representar a aplicabilidade dessa metodologia.

Recentemente, diversos compostos contendo fragmentos naftalênicos¹⁰⁰ e 1,2,3-triazóis (**102**)^{101,102} têm apresentado atividades antimaláricas. A fim de explorar o significado dos fragmentos organosselênio como substituintes no núcleo naftalênicos conectados a 1,2,3-triazol e sua avaliação frente as possíveis atividades biológicas como possíveis substâncias antitumorais, propôs-se retrosintética para síntese do composto (**103**) (**Esquema 28**).



Esquema 28: Análise retrosintética para preparação do composto (**103**).

A síntese do composto alvo iniciou pela tosilção do álcool propargílico (**106**) com o cloreto de *p*-toluenosulfonila (*p*-TsCl) (**107**), fornecendo o respectivo tosilato **108** em 98% de rendimento.¹⁰³ Em seguida, a alquilação do 2-naftol (**6**) com **108** utilizando carbonato de potássio em acetona, levou a formação do produto **104** em 94% de rendimento (**Esquema 29**).¹⁰⁴



Esquema 29: Alquilação do 2-naftol (**6**) na preparação de (**104**).

A identificação estrutural do composto **104** foi realizada por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas e por espectroscopia de RMN 1H e ^{13}C (**Figuras 10 e 11**). O espectro de massas do produto **104** exibiu o pico com razão massa carga (m/z) do íon molecular de 182 e o padrão de fragmentação característico com os dados da literatura.¹⁰⁵ A partir da análise do espectro de RMN de 1H de **104** (**Figura 10**), observam-se as integrais relativas que evidenciam a presença dos 10 hidrogênios da estrutura de **104**.¹⁰⁵

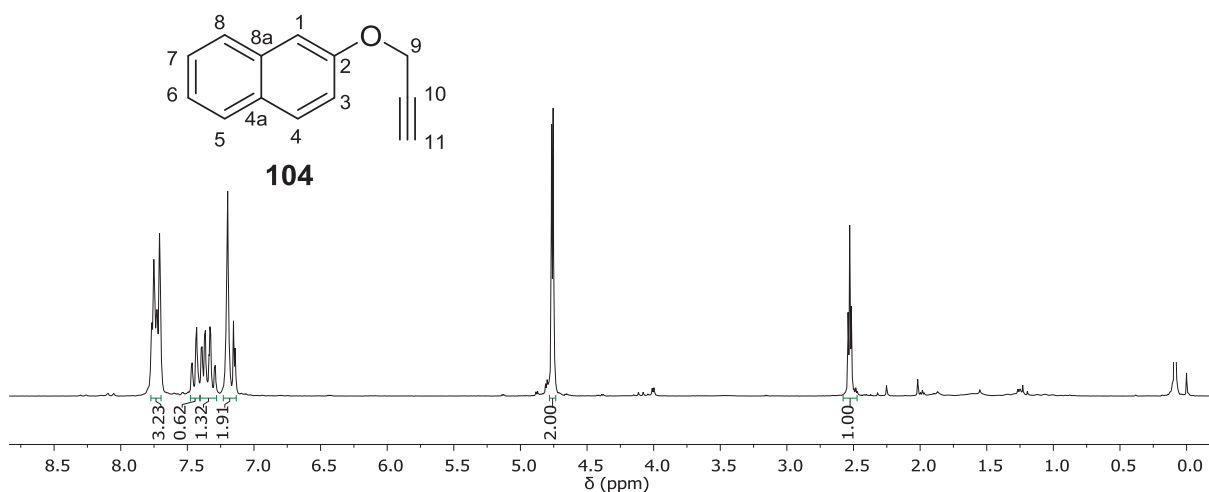


Figura 10. Espectro de RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) do composto **104**.

A partir do espectro de RMN de ^1H , foi possível observar a formação do produto esperado **104** mediante a observação do tripleto em 2,52 ppm ($J = 2,2$ Hz) atribuído ao H11 e ao duplete em 4,76 ppm ($J = 2,2$) relacionado com o hidrogênio H9. Os demais sinais referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos apresentam integrais relativas e multiplicidades de acordo com dados da literatura.¹⁰⁴

A partir da análise do espectro de RMN de ^{13}C de **104** (Figura 11), observam-se 13 sinais correspondentes aos 13 carbonos da estrutura do composto **104**. Foi possível atribuir 4 sinais com menor intensidade referentes aos carbonos quaternários na estrutura molecular, C8a e C4a, e C2 e C10. O sinal com o deslocamento químico de 154,3 ppm refere-se ao C2 ligado diretamente ao átomo de oxigênio, enquanto o sinal com deslocamento químico em 77,4 ppm foi atribuído ao C10 e o sinal em 74,6 ppm está relacionado ao C11. Por fim, o deslocamento químico em 54,7 ppm refere-se ao C9, confirmando a obtenção do produto **104**.

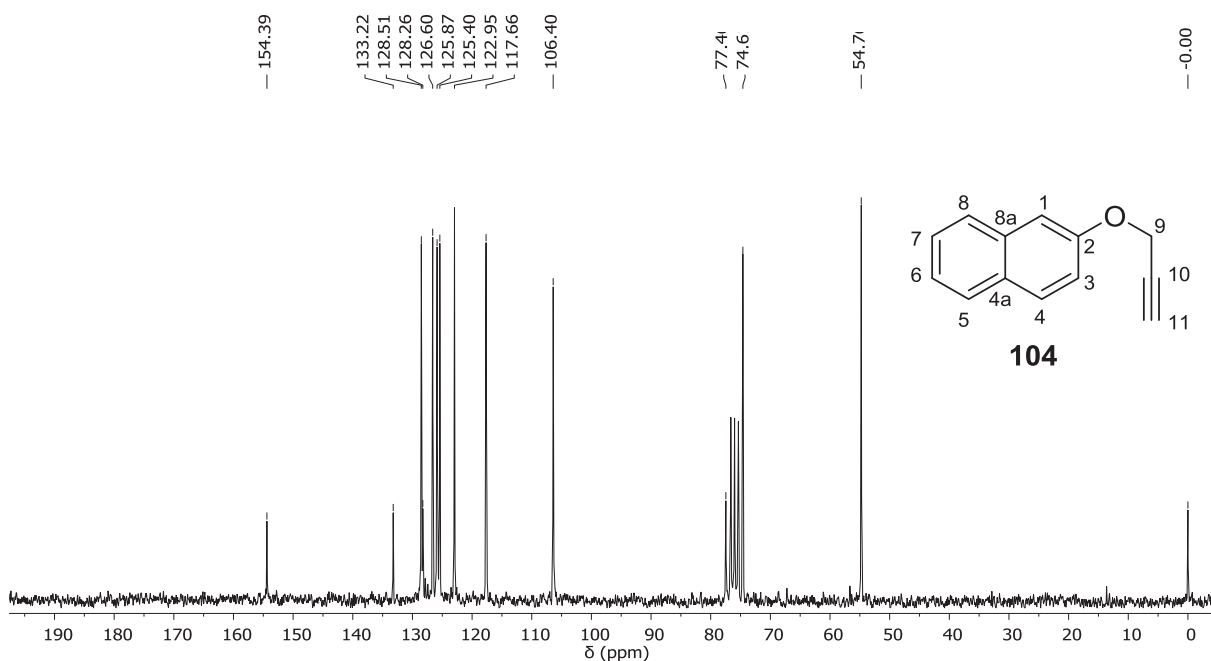
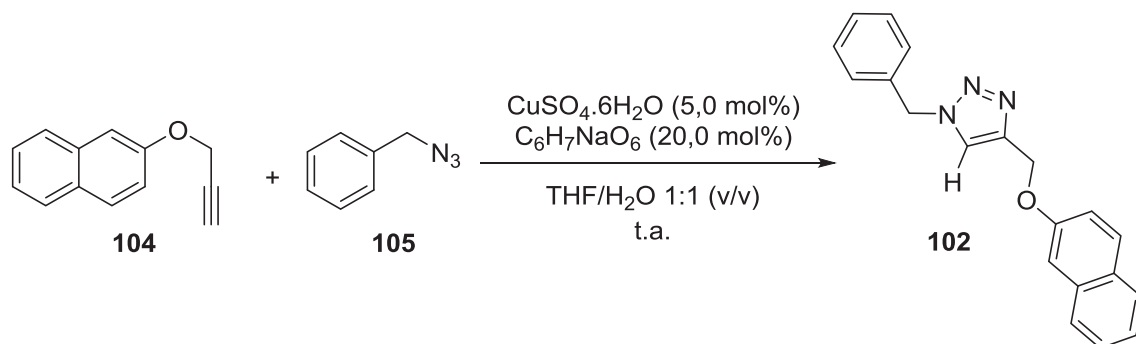


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de (**104**).

A preparação regiosseletiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos pode ser realizada empregando uma cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alquinos terminais catalisadas por sais de Cu(I) (*CuAAC: Copper(I)-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition*). Essa reação permite conectar dois fragmentos orgânicos de maneira eficiente e seletiva, sendo uma metodologia representativa da “Click

chemistry".⁹³⁻⁹⁹ Dessa maneira, a reação *CuAAC* entre **104** e a azida benzílica **105** forneceu 96% de rendimento do produto **102** utilizando as condições convencionais de Sharpless,^{104,110} ou seja, via formação *in situ* do Cu(I) pela redução do CuSO₄ com ascorbato de sódio (**Esquema 30**).



Esquema 30: Rota sintética aplicada para a síntese do material de partida (**102**) para expansão da metodologia de calcogenilação direta utilizando-se FeCl₃ e KI.

A caracterização de **102** por RMN de ¹H e ¹³C está sendo desenvolvida, a fim de confirmar a obtenção do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído **102**. Entretanto, a análise por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) apresenta picos característicos do padrão de fragmentação para esse composto, com razões massa carga (*m/z*) e relativas intensidades em percentuais de 315(22%); 144(84%) e 91(100%), todos os padrões de fragmentação de acordo com dados da literatura.¹¹² As reações para a ampliação da calcogenilação direta de arenos ricos em elétrons com estruturas moleculares complexas continuam estão sob investigação.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O alcance de novas metodologias para o desenvolvimento de um sistema sustentável, ambientalmente correto e, sobretudo, que proporcione versatilidade em diferentes processos sintéticos é de suma importância, principalmente no que se refere as metodologias para formação de ligações C-X (X = S e Se).

Para os propósitos da dissertação em questão, a utilização do sistema combinando FeCl₃ e KI em quantidades catalíticas se demonstrou interessante do ponto de vista sintético para a obtenção de 1-calcogenil-2-naftóis (**64a-h**) e (**59a-d**).

As análises realizadas por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas confirmam a obtenção de **64a**, estando em acordo com os dados da literatura. Já as análises por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, confirmaram a formação do produto de interesse, bem como as demais caracterizações do escopo reacional. Utilizando uma combinação de 5,0 mol% de FeCl₃, 5,0 mol% de KI em 2 mL de DMSO, a 110 °C, proveu ser a melhor condição reacional, fornecendo **64a** em 97% de rendimento isolado. Além disso, bons rendimentos são alcançados, mesmo empregando-se 2,5 mol% de FeCl₃ e 2,5 mol% de KI, fornecendo **64a** em 87% de rendimento.

O percurso da reação foi fortemente influenciado pela característica do solvente, sendo o DMSO o mais promissor. Essa metodologia é sensível a presença de água e produto só é obtido em baixos rendimentos (quando há incorporação de água no catalisador, ou em solventes altamente higroscópicos).

O escopo reacional proporcionou a obtenção de derivados 1-sulfenil e 1-selenil-2-naftóis em bons rendimentos (50-96% para selenilação) e (60-75% para a sulfenilação). Os efeitos estereoeletrônicos dos substituintes nos disseleneto de difenila e dissulfetos de difenila foram avaliados e os resultados indicam bons rendimentos para ambos substratos. Além disso, para os substratos contendo enxofre, não houve a necessidade de longos tempos reacionais.

Como primeira etapa de aplicação sintética do trabalho, uma rota sintética para a selenilação de (**102**) foi projetada e os intermediários de síntese (**104**, **105** e **108**) foram obtidos em excelentes rendimentos através de metodologias descritas na literatura. Como última etapa, a selenilação de (**102**) está sob investigação, e a

finalização do trabalho promoverá a conclusão do artigo para posterior publicação em periódicos científicos da respectiva área de interesse.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais e Métodos Gerais

Os experimentos desta pesquisa foram realizados do Laboratório de Polímeros e Catálise Molecular (LAPOCA), do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR), sob orientação do Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon. Os solventes utilizados nas reações foram purificados, secos e degaseados de acordo com reconhecidos procedimentos literatura (DMSO, DMF, MeCN, THF, DCM, NMP).

Os solventes empregados nos processos de extração foram previamente destilados (hexano, acetato de etila e diclorometano). O catalisador, FeCl_3 , foi obtido da Merck, e utilizado sem purificação prévia. Os sais de ferro foram armazenados em dessecador de vidro contendo cloreto de cálcio como agente secante. Nas reações sob atmosfera inerte, foi utilizado o gás argônio no sistema.

As reações dessa pesquisa foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), usando folhas de sílica gel 60 de espessura de 0,2 mm contendo indicador UV (F254) da marca Riedel-de Haen, e a revelação foi realizada em uma câmara de UV (254/365 nm). Além disso, as cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh), sob pressão atmosférica.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C foram obtidas em um espectrômetro Bruker AVANCE 400 do Departamento de Bioquímica da UFPR, operando em 400 MHz para o núcleo de ^1H , 100 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^1H foram expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,00$) e os deslocamentos químicos (δ) nos espectros de RMN de ^{13}C foram apresentados em relação ao tetrametilsilano ($\delta_{\text{TMS}} = 0,0$) ou ao clorofórmio residual ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,16 \pm 0,06$). Os dados de RMN ^1H foram relatados como segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete) e constante de acoplamento (Hz). Os dados de RMN de ^{13}C foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ).

A pureza e caracterização espectrométrica dos materiais de partida, bem como dos produtos reacionais foram avaliados através um cromatógrafo Shimadzu GC-2010 Plus contendo a coluna cromatográfica utilizada é da marca Agilent modelo VF-5MS (30 m x 0,32 mm; 015 µm) e detecção por espectrometria de massas modelo QP2010 SE. O volume de injeção foi de 1,0 µL, com razão de divisão de amostra de 1:100, tendo hélio como gás de arraste na vazão de 83,8 mL min⁻¹. A temperatura do injetor foi ajustada em 250 °C, e a coluna foi inicialmente aquecida a 50 °C, onde permaneceu por 1 min, seguido de aquecimento com taxa de 10 °C min⁻¹ até 270 °C, sendo finalizado com uma etapa isotérmica pelos 20 min finais. O tempo total de cada análise foi de 37 min. A fonte de íons do detector foi ajustada em 200 °C e a interface entre o cromatógrafo e espectrômetro de massas permaneceu na temperatura de 260 °C. O monitoramento dos íons iniciou com razão m/z mínima e máxima entre 35-500 Daltons (Da), e a ionização foi realizada por impacto de elétrons (70 eV).

6.2 Curva de Calibração para determinação do rendimento via CG-MS

O procedimento para estabelecimento da curva de quantificação foi baseado em reconhecidas etapas descritas na literatura.¹⁰⁸ O método de quantificação foi determinado pelas relações entre as áreas da referência (antraceno) e do composto (**64a**) (1-fenilseleno-2-naftol). A origem da quantificação envolve a comparação da área da banda de eluição do analito com a área da banda de eluição de um composto de referência, e a razão das áreas do analito e da referência é chamada de fator resposta, sendo obtida pela equação 1.

$$Fr_i = w_i / A_i \text{ (Equação 1)}$$

Fr_i é o fator resposta do analito *i*, **w_i** é a quantidade (massa ou concentração) do analito *i* e **A_i** área do analito *i*. Além da análise e da variabilidade experimental, se bolhas de ar na seringa ou mudança na razão do *split* adicionarem variância analítica causada pelas condições instrumentais (por exemplo, injeção da amostra), a literatura sugere aplicar o fator de resposta relativo (FRR). O FRR usa a substância de referência que é adicionada em concentrações conhecidas na solução do analito para corrigir a variabilidade das injeções, sendo o fator de resposta relativo a razão dos valores do fator resposta do analito ao valor do fator resposta da

substância padrão e os valores de FRR podem ser calculados considerando a equação 2.

$$FFR_i = Fr_i / Fr_s = (w_i / A_i) / (w_s / A_s) \text{ (Equação 2)}$$

FFR_i é fator de resposta relativa do analito *i*; **Rf_i** é o fator resposta do analito *i*; **Rf_s** é o fator resposta da substância de referência; **w_i** é a quantidade (massa ou concentração) do analito *i*; **A_i** área do analito *i*; **w_s** é a quantidade (massa ou concentração) da substância de referência; **A_s** é a área da referência. A quantidade do analito de interesse **w_i** em uma amostra pode ser obtida usando a equação 3 descrita abaixo.

$$w_i = FFR_i \times w_s \times A_i / A_s \text{ (Equação 3)}$$

Considerando essas equações, a curva de quantificação foi obtida assumindo que FRR é constante para diferentes concentrações do analito. Sendo assim, o antraceno foi a substância de referência escolhida devido a sua estabilidade química e tempo de retenção diferente quando comparado ao analito de interesse. Inicialmente, estabeleceram-se o máximo de 10 pontos para avaliação da linearidade do método.

Para o primeiro ponto, efetuou-se o seguinte procedimento: em um vial de 1,0 mL, adicionou-se uma alíquota de 300,0 µl da solução de referência (antraceno), seguida pela adição de uma alíquota de 50,0 µl da solução do analito de interesse (64a), completando-se o volume do vial até 1,0 mL com acetato de etila. Para o segundo ponto, em um vial de 1,0 mL, adicionou-se uma alíquota de 350,0 µl da solução de referência (antraceno), seguida pela adição de uma alíquota de 100,0 µl da solução do analito de interesse, completando-se o volume do vial até 1,0 mL com acetato de etila. O mesmo procedimento foi efetuado para os demais pontos 8 pontos de calibração.

Em seguida, foram obtidos os cromatogramas das amostras (vials 1-10) (Figura 10) para a construção da curva de quantificação. O eixo y descreve a intensidade das bandas de eluição por TIC (*Total Ion Chromatogram*), e eixo x o tempo de retenção (min) do antraceno e analito e z o número dos vials, respectivamente (Figura 12).

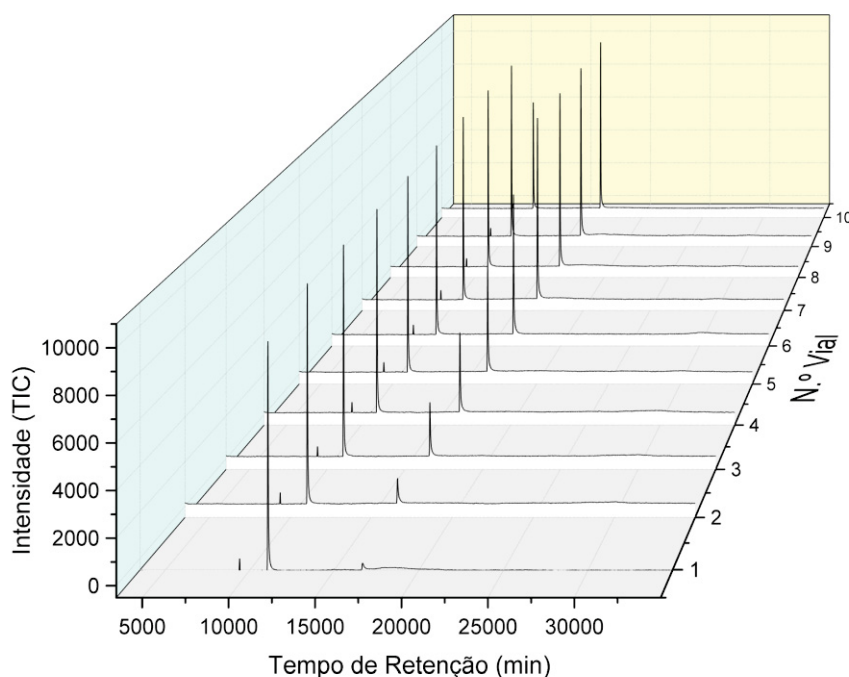


Figura 12: Análise comparativa dos cromatogramas para construção da curva de quantificação.

Após a aquisição das áreas das bandas de eluição do antraceno e do analito (**64a**) por CG-EM, os cálculos seguindo as equações 1, 2 e 3 foram efetuados, obtendo-se os fatores de resposta **FR** e fator de resposta relativo **FRR** utilizando as quantidades em massa do analito (**71**) (w_i) e da referência (antraceno) (w_s), bem como as áreas no cromatograma do analito (**64a**) A_i e da referência antraceno A_s . A linearidade da correlação entre analito e referência foi avaliada através de um gráfico das razões das áreas do analito **64a** e antraceno no eixo y, pelas razões das massas do antraceno e analito no eixo x (**Figura 13**).

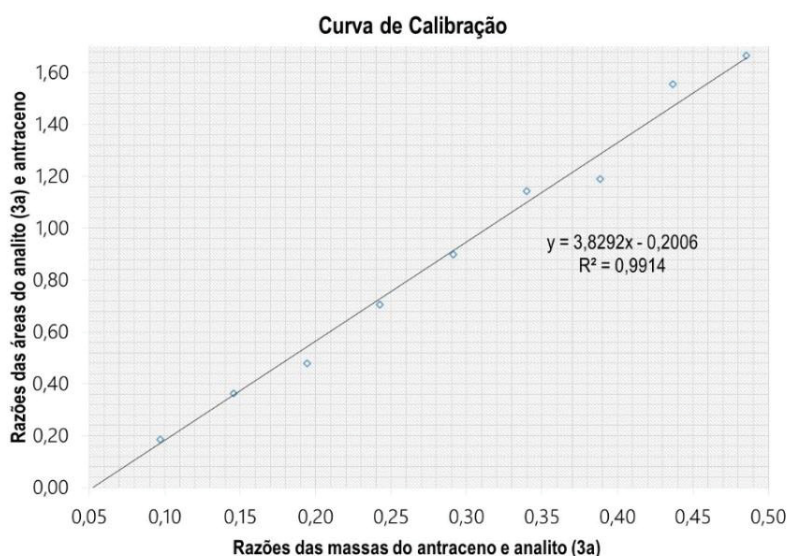


Figura 13: Curva de calibração para quantificação de rendimento de (**64a**).

No gráfico da figura 13 observou-se um efetivo ajuste dos dados obtidos com uma reta linear (coeficiente de determinação, $R^2 = 0,9914$) entre os parâmetros A_i , A_s , w_i e w_s . Isto sugere que o fator de resposta relativo **FFR** pode ser empregado para o cálculo da massa do produto (**71**) em uma amostra desconhecida pela adição de uma massa conhecida da referência (antraceno), conforme demonstrado na equação 3.

6.3 Quantificação de 1-fenilselenil-2-naftol (**71**) por CG-EM

Para a quantificação dos rendimentos das reações, adotou-se o seguinte procedimento: após o término do tempo determinado do experimento, o bruto da reação foi transferido para um béquer (frasco 1), sendo adicionado 25,0 mL de acetato de etila, seguida pela adição de 25,0 mL de uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, mantendo a mistura heterogênea sob agitação magnética. Em outro béquer (frasco 2), a massa de antraceno de 0,0860 g (0,5 mmol) foi solubilizada em 25,0 mL de acetato de etila. A solução do frasco 2 foi vertida no frasco 1, e após 5 minutos de agitação, uma alíquota de 0,2 mL da fase orgânica foi retirada e adicionada em um vial de 1,5 mL, completando-se o volume do frasco para 1,0 mL de acetato de etila. Em seguida, as análises das razões das áreas relativas entre o analito (**64a**) e a referência (antraceno) foram obtidas por CG-EM.

6.4 Procedimento para calcogenilação (S, Se) do 2-naftol usando FeCl_3 e KI

2-Naftol (**6**) (0,5 mmol, 1,0 equiv.), dicalcogeneto de diorganoila (**70a-h**, **59a-d**) (0,250 mmol, 0,5 equiv.) e KI (mol%) foram adicionados em um frasco de reação. O FeCl_3 (mol%) foi pesado rapidamente em um *ependorf*, que foi vedado logo após a adição de 2,0 mL de DMSO (obtendo-se uma solução amarela). Em seguida, essa solução foi adicionada ao frasco de reação. O frasco reacional foi acoplado a um banho de óleo sob temperatura e sob o tempo determinado na **tabela 9**. No estudo do escopo reacional, o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) usando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1). As reações foram encerradas no tempo necessário para o consumo completo do derivado do 2-naftol (**6**). Após o término do experimento, foi adicionado 25,0 mL de acetato de etila, e o bruto reacional de coloração marrom foi lavado com uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Nesse momento, observou-se uma rápida transição de cor (da cor rosa para incolor). Posteriormente, a fase orgânica foi separada e lavada com água destilada (3x 15,0 mL), e seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna usando sílica gel 60 (230–400 mesh) utilizando como fase móvel razões de hexano e acetato de etila, fornecendo os produtos desejados.

6.5 Síntese do 2-propinil-1-ol,1-(4-metilbenzeno sulfonato) (**108**)¹⁰³Erro! Indicador não definido.

Em um balão de 25,0 mL foram adicionados cloreto de 4-toluenossulfonila (*p*-TsCl) (**107**) (6,0 mmol, 1,2 equiv.) e o álcool propargílico (**106**) (5,0 mmol, 1,0 equiv.) em 20,0 mL de éter dietílico (Et_2O). A suspensão resultante foi resfriada até -5 °C, e posteriormente adicionou-se o hidróxido de sódio (NaOH) (25,0 mmol, 5,0 equiv.), em pequenas porções (3x). Em seguida, a mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por 2,5 h, a temperatura ambiente. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila (9:1). Adicionou-se 20,0 mL de água destilada ao balão de reação e a extração foi efetuada com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi reunida e secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 60 (230–400 mesh) utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila (9:1), fornecendo (**108**) como um líquido incolor (1,05 g, 98% rendimento).

6.6 Síntese do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (**104**)¹⁰⁴

Em um balão de 25,0 mL foram adicionados o 2-naftol (**6**) (0,5 mmol, 1,0 equivalente) em 12,0 mL de acetona, seguida da adição de K_2CO_3 (1,15 mmol, 2,3 equivalentes), deixando sob agitação magnética por 10 minutos. A suspensão resultante foi resfriada a 0 °C e adicionou-se gota a gota 2-propinil-1-ol,1-(4-metilbenzeno sulfonato) (**108**) (0,45 mmol, 0,9 equivalente) dissolvido em 1,0 mL de acetona. Em seguida, o sistema foi acoplado ao condensador, e a mistura reacional foi aquecida até 65 °C, permanecendo sob agitação por 12 h. O encerramento da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila (9:1)). Em seguida, adicionou-se 15,0 mL de acetato de etila ao balão de reação e a extração foi efetuada (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi reunida e secada sob sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 60 (230–400 mesh) utilizando como fase móvel um gradiente de misturas de hexano e acetato de etila, fornecendo (**104**) como um sólido branco. (0,0769 g, 94% rendimento).

6.7 Síntese da (azidometil)benzeno (**105**)¹⁰⁹

Em um balão de 25,0 mL, adicionaram-se haleto de alquila correspondente (10,0 mmol, 1,0 equiv.) em 50,0 mL de água e THF (1:4 v/v), seguida da adição de NaN_3 (15,0 mmol, 1,5 equiv.), obtendo-se uma suspensão. A suspensão resultante foi acoplada ao condensador e a mistura reacional foi aquecida até 85 °C por 4 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano). Adicionou-se 20,0 mL de CH_2Cl_2 ao balão de reação e a extração foi efetuada. A camada orgânica foi reunida e secada sob sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 60 (230–400 mesh) utilizando como fase móvel: hexano, fornecendo (**105**) como um líquido incolor. (1,330 g, 98% rendimento).

6.8 Síntese do 4-[(2-naftaleniloxi)metil]-1-(fenilmetil)-1,2,3-triazol (**102**)¹⁰⁴

Em um balão de 50,0 mL, adicionaram-se 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (**104**) (0,216 mmol, 1,0 equiv.) e (azidometil)benzeno (**105**) (0,237 mmol, 1,1 equiv.) em 1,0 mL de THF. Em seguida, adicionaram-se $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (5 mol% com respeito ao **104**) dissolvido em 0,5 mL de água destilada e ascorbato de sódio (20 mol% com respeito a **104**) dissolvido em 0,5 mL de água destilada ao balão de reação. A mistura reacional permaneceu por agitação magnética por 5 h, a temperatura

ambiente. A reação foi monitorada por CCD. Ao término da reação, efetuou-se a extração com CH_2Cl_2 (3x 25 mL). A camada orgânica foi reunida e secada sob sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel 60 (230–400 mesh) utilizando como fase móvel: hexano (0,0654 g, 96% de rendimento). **EM (70 eV), m/z** (intensidade relativa): 315 (22,3); 144 (84,3); 91 (100). Enviado para caracterização de RMN de ^1H e ^{13}C .

7 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

1-(fenilseleno)-2-naftol (64a): 0,1440 g, Rendimento: 96%; Sólido branco; Ponto de Fusão (77-78 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (98:2). EM (70 eV), m/z (intensidade relativa): 300 (32,2); 298 (16,1); 220 (100,0); 194 (29,9); 115 (80,8); 102 (13,1); 77 (18,9); 51 (30,8). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,47 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H); 7.16 – 7.10 (m, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156,2; 135,8; 132,8; 130,5; 129,4; 129,1; 128,5; 127,9; 126,9; 126,9; 126,6; 123,7; 116,6; 109,0.

1-(4-clorofenilseleno)-2-naftol (64b): 0,1200 g, rendimento: 72%; Sólido branco; Ponto de Fusão (102-104 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (98:2). EM: m/z (Intensidade relativa): 333 (30,7); 254 (90,9); 218 (27,0); 193,9 (45,4); 142 (5,78); 115 (100,0); 102 (15,9); 89 (17,8). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,5 – 7,46 (m, 1H); 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,10 – 7,03 (m, 5H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 156,2; 135,6; 133,0; 132,8; 130,4; 129,6; 129,5; 128,7; 128,6; 128,1; 126,7; 123,9; 116,6; 108,7.

1-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-2-naftol (64c): 0,1377 g, rendimento: 75%; Sólido amarelo, Ponto de Fusão (75-77 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (98:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,54 – 7,47 (m, 2H); 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H); 7,21 – 7,11 (m, 2H); 6,99 (s, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 156,4; 135,6; 133,3; 132,0; 131,7 (q, $J = 35,8$ Hz); 129,8;

129,5; 128,6; 128,2; 126,5; 125,7 (q, $J = 3,7$ Hz); 124,0; 123,6 (q, $J = 272,9$ Hz); 123,4 (q, $J = 3,5$ Hz); 116,7; 108,0.

1-(4-metóxfenilseleno)-2-naftol (64d): 0,1039 g, rendimento: 63%; Sólido amarelo pálido; Ponto de Fusão (79-80 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (95:5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,46-7,50 (m, 1H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,67 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 155,9; 135,7; 132,5; 131,4; 129,4; 128,4; 127,8; 126,9; 123,6; 120,5; 116,5; 115,2; 110,3; 55,2.

1-(p-toluil-seleno)-2-naftol (64e): 0,1507 g, rendimento: 96%; Sólido marrom; Ponto de Fusão (54-55 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (97:3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,45-7,49 (m, 1H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,20 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 156,1; 136,6; 135,8; 132,6; 130,2; 129,4; 129,4; 128,4; 127,8; 126,95; 126,7; 123,7; 116,5; 109,5; 20,9.

1-(mesitil-seleno)-2-naftol (64f): 0,1024 g, rendimento: 60%; Sólido amarelo; Ponto de Fusão (110-111°C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (98:2). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,73 (m, 2H); 7,41 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,83 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,19 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155,2; 141,5; 138,1; 135,3; 131,1; 129,6; 129,5; 128,5; 127,2; 126,8; 126,4; 123,4; 116,7; 110,6; 23,7; 20,8.

1-(naftil-1-seleno)-2-naftol (64g). 0,1309 g, rendimento: 75%; Sólido amarelo; Ponto de Fusão (127-128 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (97:3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,81 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,64-7,60 (m, 2H); 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,45 – 7,40 (m, 1H); 7,39 – 7,31 (m, 2H); 7,07-7,02 (m, 2H); 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 156,7; 136,0; 134,1; 132,9; 132,5; 129,6; 129,2; 128,8; 128,5; 128,0; 126,9; 126,8; 126,6; 126,3; 126,2; 126,1; 125,2; 123,8; 116,7; 107,9.

1-(butilseleno)-2-naftol (64h): 0,0698 g, rendimento: 50%; Óleo marron; Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,76 (dd, $J = 8,1$; 6,3 Hz, 2H); 7,52 (ddd, $J = 8,3$, 6,9, 1,2 Hz, 1H); 7,34 (ddd, $J = 8,0$, 6,9, 1,1 Hz, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 2H); 2,72 – 2,67 (t, 2H); 1,62 – 1,53 (q, 2H); 1,41 – 1,31 (s, 2H); 0,84 (t, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155,8; 135,9; 131,6; 129,3; 128,5; 127,4; 126,9; 123,4; 116,0; 109,9; 32,5; 28,9; 22,9; 13,5.

1-(feniltio)-2-naftol (59a): 0,0845 g, rendimento: 67%; Sólido branco; Ponto de Fusão (58-60 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (97:3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,47 (td, $J = 7$ Hz, 1H); 7,37 – 7,30 (m, 2H); 7,17 – 7,12 (m, 3H); 7,10 – 7,05 (m, 1H); 7,02 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 157,0; 135,5; 135,4; 132,8; 129,5; 129,2; 128,5; 127,9; 126,4; 125,9; 124,7; 123,8; 116,9; 108,1.

1-(4-fluorofeniltio)-2-naftol (59b). 0,0946 g, rendimento: 70%; Sólido branco; Ponto de Fusão (105-107 °C); Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (98:2); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (td, $J = 7,62$; 1,08 Hz, 1H); 7,39 – 7,28 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 6,88 – 6,83 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162,7; 161,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,9$ Hz); 156,9; 135,3; 132,9; 129,5; 128,6; 128,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,8$ Hz); 128,0; 124,5; 123,9; 116,9; 116,30 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,2$ Hz); 108,6.

1-(4-metóxifeniltio)-2-naftol (59c). 0,0931 g, rendimento 66%; Sólido branco; Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (96:4). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,48 (td, $J = 7,66$, 1,1 Hz, 1H); 7,36 – 7,27 (m, 3H); 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,68 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 158,5; 156,7; 135,4; 132,5; 129,5; 128,8; 128,5; 127,8; 125,9; 124,7; 123,7; 116,8; 114,9; 109,7; 55,3.

1-(4-clorofeniltio)-2-naftol (59d): 0,0861 g, rendimento 60%; Sólido branco; Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato

de etila (95:5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,38-7,31 (m, 2H); 7,15 – 7,06 (m, 3H); 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 157,0; 135,2; 133,9; 133,1; 131,9; 129,5; 129,3; 128,7; 128,1; 127,6; 124,4; 124,0; 116,9; 107,7.

2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (104):¹⁰⁴ 0,0769 g, 94% rendimento; Sólido branco; Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano e acetato de etila (95:5). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,38-7,31 (m, 2H); 7,15 – 7,06 (m, 3H); 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 157,0; 135,2; 133,9; 133,1; 131,9; 129,5; 129,3; 128,7; 128,1; 127,6; 124,4; 124,0; 116,9; 107,7.

(azidometil)benzeno (105)¹⁰⁹: 1,3153 g, 98% rendimento; Líquido incolor; Purificação por cromatografia em coluna, usando como fase móvel hexano. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6,16-5,99 (m, 5H); 3,01 (s, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 135,3; 128,7; 128,2; 128,1; 54,6.

8 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

ARTIGOS PUBLICADOS NÃO REFERENTES À DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Luz, E. Q., Seckler, D. et. al. Fe (III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. *Tetrahedron*, **2019**, 75, 1258.

Andrade, S. N., Evangelista, F. C., Seckler, D. et al. Synthesis, cytotoxic activity, and mode of action of new Santacruzamate A analogs. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 2397.

TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS E EVENTOS NÃO REFERENTES AO TRABALHO DE MESTRADO

Andrade, S. N.; Seckler, D.; Freitas, T. R.; Nunes, R. R.; Evangelista, F. C. G.; Humberto, J. L.; Sabino, A. P.; Taranto, A. G.; Varotti, F. P.; Hilário, F. F. Synthesis and cytotoxicity activity of new analogs of Santacruzamate A - 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2018, Foz do Iguaçu, Paraná

9 REFERÊNCIAS

- 1 MORTIER, J. **Arene chemistry: reaction mechanisms and methods for aromatic compounds**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2015.
- 2 OLYAEI, A.; SADEGHPOUR, M. Recent advances in the synthesis and synthetic applications of Betti base (aminoalkylnaphthol) and bis-Betti base derivatives. **RSC Adv.**, 9, 18467-19487, 2019.
- 3 BAIRD, J. K.; HOFFMAN, S. L. Primaquine Therapy for Malaria. **Clin. Infect. Dis.**, 39, 1336-1345, 2004.
- 4 LAITINEN, R.; OILUNKANIEMI, R. **Selenium and Tellurium Reagents: In Chemistry and Materials Science**. 1 Ed., Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2019.
- 5 RAMPON, D.; LIMA, D. B.; LUZ, E. Q.; BALAGUEZ, R.; SCHNEIDER, P. H.; ALVES, D. Transition metal catalysed direct selanylation of arenes and heteroarenes. **Dalton Trans.**, 48, 9851-9905, 2019.
- 6 FREY, P. A.; REED, G. H. The Ubiquity of Iron. **ACS Chem. Biol.**, 7, 1477-1481, 2012.
- 7 CAREY, A. F.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry Part A: Structure and Mechanism**. 5 ed.; Nova York: Springer, 2007.
- 8 QIU, J.; XIAO, J.; TANG, B.; JU, B.; ZHANG, S. Facile synthesis of novel disperse azo dyes with aromatic hydroxyl group. **Dyes and Pigments**, 160, 524-529, 2019.
- 9 IEMURA, R.; KAWASHIMA, T.; FUKUDA, T.; ITO, K.; TSUKAMOTO, G. Synthesis of 2-(4-substituted-1-piperazinyl)benzimidazoles as H1-antihistaminic agents. **J. Med. Chem.**, 29, 1178-1183, 1986.
- 10 RAUTIO, J.; NEVALAINEN, T.; TAIPALE, H.; VEPSÄLÄINEN, J.; GYNTER, J.; LAINE, K.; JÄRVINEN, T. Synthesis and in Vitro Evaluation of Novel Morpholinyl- and Methylpiperazinylacyloxyalkyl Prodrugs of 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionic Acid (Naproxen) for Topical Drug Delivery. **J. Med. Chem.**, 43, 1489-1494, 2000.
- 11 SARIGOL, D.; UZGOREN-BARAN, A.; TEL, B. C.; SOMUNCUOGLU, E. I.; KAZKAYASI, I.; OZADALI-SARI, K.; TOZKOPARAN, B. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. **Bioorg. Med. Chem.**, 23, 2518-2528, 2015.
- 12 BOYD, M. R.; HALLOCK, Y. F.; CARDELLINA, J. H.; MANFREDI, K. P.; BLUNT, J. W.; MCMAHON, J. B.; THOMAS, D. W. Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*. **J. Med. Chem.**, 37, 1740-1745, 1994.

13 ZOLLINGER, H. **Color Chemistry, Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments**; New York: VCH, 1991.

14 COUTINHO, E. M. Gossypol: a contraceptive for men. **Contraception**, 65, 259-263, 2002.

15 ILKEVYCH, N. S.; SCHROEDER, G.; RYBACHENKO, V. I.; CHOTIY, K. Y.; MAKAROVA, R. A. Vibrational spectra, structure and antioxidant activity of gossypol imine derivatives. **Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.** 86, 328-335, 2012.

16 TEGOS, G.; STERMITZ, F. R.; LOMOVSKAYA, O.; LEWIS, K. TEGOS, G., STERMITZ, F. R., LOMOVSKAYA, O.; LEWIS, K. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 46, 3133-3141, 2002.

17 MELLON, J. E.; DOWD, M. K.; BELTZ, S. B.; KLICH, M. A.; ZELAYA, C. Inhibitory effects of gossypol, gossypolone, and apogossypolone on a collection of economically important filamentous fungi. **J. Agric. Food Chem.**, 60, 2740-2745, 2012.

18 CICHEWICZ, R. H.; NAIR, M. G. Isolation and characterization of stelladerol, a new antioxidant naphthalene glycoside, and other antioxidant glycosides from edible daylily (*Hemerocallis*) flowers. **J. Agric. Food Chem.**, 50, 87-91, 2002.

19 BORDWELL, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. **Acc. Chem. Res.**, 21, 12, 456-463, 1988.

20 CAREY, A. F.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry Part B: Reaction and Synthesis**. 5 ed.; Nova York: Springer, 2007.

21 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. G. **Organic chemistry**. 2 Ed.; New York: Oxford University Press. 2012.

22 ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern physical organic chemistry**. California: University science books. 2006

23 HOFMANN, A. W. V. I. On insolonic acid. **Proc Roy Soc Lond A**, 8, 1-3, 1856.

24 SOLÀ, M. Connecting and combining rules of aromaticity. Towards a unified theory of aromaticity. **WIREs Comput Mol Sci.**, e1404, 1-17, 2019.

25 OLAH, G. A. Aromatic substitution. XXVIII. Mechanism of electrophilic aromatic substitutions. **Acc. Chem. Res.**, 4, 240-248, 1971.

26 HUBIG, S. M.; KOCHI, J. K. Structure and dynamics of reactive intermediates in reaction mechanisms. σ - and π -complexes in electrophilic aromatic substitutions. **J. Org. Chem.**, 21, 6807-6818, 2010.

- 27 SOLÀ, M. Forty years of Clar's aromatic π -sextet rule. **Front. Chem.**, 1, 1-8, 2013.
- 28 GARCIA-ROSAS, J.; PETROZZI, S. Influence of mixing on the azo-coupling of 1-naphthol and diazotized aniline. **Chimia: Inter. J. Chem.**, 44, 366-368, 1990.
- 29 BOURNE, J. R.; HILBER, C.; TOVSTIGA, G. Kinetics of the azo coupling reactions between 1-naphthol and diazotised sulphanilic acid. **Chem. Eng. Commun.**, 37, 293-314, 1985.
- 30 BRUMAGHIM, J. L. **Biochalcogen chemistry: the biological chemistry of sulfur, selenium, and tellurium**. ACS. 2013
- 31 JAIN, V. K.; PRIYADARSINI, K. I. **Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments**, Cambridge: RSC Publishing, 2017.
- 32 MUKHERJEE, A. J.; ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; SUNOJ, R. B. Organoselenium chemistry: role of intramolecular interactions. **Chem. Rev.**, 110, 4357-4416, 2010.
- 33 MANION, J. G.; YE, S.; PROPPE, A. H.; LARAMÉE, A. W.; MCKEOWN, G. R.; KYNASTON, E. L.; SEFEROS, D. S. Examining Structure–Property–Function Relationships in Thiophene, Selenophene, and Tellurophene Homopolymers. **ACS Appl. Energy Mater.**, 1, 5033-5042, 2018.
- 34 SANTI, C. **Organoselenium Chemistry between Synthesis and Biochemistry**. Italy: Bentham Science Publishers, 2014.
- 35 FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. **FEBS letters**, 32, 132-134, 1973.
- 36 GHOSH, S.; PRASAD, S.; MUGESH, G. Understanding the role of oxo and peroxido species in the glutathione peroxidase (GPx)-like activity of metal based nanozymes. **Inorganica Chimica Acta**, 484, 283-290, 2019.
- 37 BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants. **Acc. Chem. Res.**, 43, 1408-1419, 2010.
- 38 BATTIN, E. E.; BRUMAGHIM, J. L. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. **Cell. Biochem. Biophys.**, 55, 1-23, 2009. .
- 39 IWAOKA, M.; ARAI, K.. From sulfur to selenium. A new research arena in chemical biology and biological chemistry. **Curr. Chem. Biol.**, 7, 2-24, 2013.
- 40 JACKSON-ROSARIO, S. E.; SELF, W. T. Targeting selenium metabolism and selenoproteins: novel avenues for drug discovery. **Metallomics**, 2, 112-116, 2010.
- 41 BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; FLOHÉ, L. Selenium and redox signaling. **Arch. Biochem. Biophys.**, 617, 48-59, 2017.

- 42 LESSER R; WEISS. R. Über selenhaltige aromatische Verbindungen (VI). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft** (A and B Series), 57, 1077-1082, 1924.
- 43 MÜLLER, A.; CADENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active seleno-organic compound—1: Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochem. Pharmacol.**, 33, 3235-3239, 1984.
- 44 AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. **Mol. Biol. Rep.**, 41, 4865-4879, 2014.
- 45 SAHU, P. K.; UMME, T.; YU, J.; NAYAK, A.; KIM, G.; NOH, M.; JEONG, L. S. Selenoacyclovir and selenoganciclovir: Discovery of a new template for antiviral agents. **J. Med. Chem.**, 58, 8734-8738, 2015.
- 46 ZENI, G.; LÜDTKE, D. S.; PANATIERI, R. B.; BRAGA, A. L. from preparation to their applicability in organic synthesis. **Chem. Rev.**, **2006**, 106, 1032;
- 47 TIECCO, M. **Electrophilic selenium, selenocyclizations. In Organoselenium Chemistry.** Berlin, Heidelberg: Springer. **2000**
- 48 GIESELMAN, M. D.; XIE, L.; VAN DER DONK, W. A. Synthesis of a selenocysteine-containing peptide by native chemical ligation. **Org. Lett.**, 3, 1331-1334, 2001.
- 49 WEBER, A. C.; COELHO, F. L.; AFFELDT, R. F.; SCHNEIDER, P. H. Visible-Light Promoted Stereoselective Arylselanyl Functionalization of Alkynes. **Eur. J. Org. Chem.**, 2018, 6738-6742, 2018.
- 50 WEBER, A. C.; COELHO, F. L.; AFFELDT, R. F.; SCHNEIDER, P. H. Visible-Light Promoted Stereoselective Arylselanyl Functionalization of Alkynes. **Eur. J. Org. Chem.**, 2018, 6738-6742, 2018.
- 51 MCCALLUM, M. E.; RASIK, C. M.; WOOD, J. L.; BROWN, M. K. Collaborative Total synthesis: routes to (±)-Hippolachnin A enabled by quadricyclane cycloaddition and late-stage C–H oxidation. **J. Am. Chem. Soc.** 138, 2437-2442, 2016.
- 52 MAEDA, Y.; KOYABU, M.; NISHIMURA, T.; UEMURA, S. Vanadium-catalyzed sulfenylation of indoles and 2-naphthols with thiols under molecular oxygen. **J. Org. Chem.**, 69, 7688-7693, 2004.
- 53 KANG, X.; YAN, R.; YU, G.; PANG, X.; LIU, X.; LI, X.; HUANG, G. Iodine-mediated thiolation of substituted naphthols/naphthylamines and arylsulfonyl hydrazides via C (sp²)–H bond functionalization. **J Org. Chem.**, 79, 10605-10610, 2014.
- 54 YANG, F.-L.; TIAN, S.-K. Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sulfonyl Hydrazides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 52, 4929-4932, 2013.

- 55 SILVA, L. T.; AZEREDO, J. B.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BORTOLUZZI, A. J.; BRAGA, A. L. Solvent-and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **Eur. J. Org. Chem.**, 4740-4748, 2017.
- 56 RASE, H. F. **Handbook of commercial catalysts: heterogeneous catalysts**. New York: CRC press., 2016.
- 57 PIONTEK, A.; BISZ, E.; SZOSTAK, M. Iron-Catalyzed Cross-Couplings in the Synthesis of Pharmaceuticals: In Pursuit of Sustainability. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 57, 11116-11128, 2018. .
- 58 ENTHALER, S.; JUNGE, K.; BELLER, M. Eisenkatalyse–ein nachhaltiges Prinzip mit Perspektive?. **Angew. Chem.**, 120, 3363-3367, 2008.
- 59 BAUER, I.; KNÖLKER, H. J. Iron catalysis in organic synthesis. **Chem. Rev.**, 115, 3170-3387, 2015.
- 60 PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. **J. Am. Chem. Soc.**, 85, 3533-3539, 1963.
- 61 CHATTARAJ, P. K. Chemical reactivity and selectivity: local HSAB principle versus frontier orbital theory. **J. Phys. Chem. A**, 105, 511-513, 2001.
- 62 PEARSON, R. G.; PEARSON, R. G. 369Chemical hardness and density functional theory. **J. Chem. Sci.**, 117, 2005.
- 63 PLIETKER, B. **Iron catalysis in organic chemistry: reactions and applications**. Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.
- 64 OLAH, G. A.; KOBAYASHI, S.; TASHIRO, M. Aromatic substitution. XXX. Friedel-Crafts benzylation of benzene and toluene with benzyl and substituted benzyl halides. **J. Am. Chem. Soc.**, 94, 7448-7461, 1972.
- 65 OLAH, G. A.; KRISHNAMURTY, R.; PRAKASH, G. K. S. **Friedel-Crafts Alkylation. Comprehensive organic synthesis**. UK: ELSEVIER, OXFORD, 1991.
- 66 MOSTAFA, M. A.; BOWLEY, R. M.; RACYS, D. T.; HENRY, M. C.; SUTHERLAND, A. Iron (III)-Catalyzed Chlorination of Activated Arenes. **J. Org. Chem.**, 82, 7529-7537, 2017.
- 67 EFFENBERGER, F.; STEEGMÜLLER, D. Racemisierungsfreie Eisen (III)-chlorid-katalysierte Acylierung von Aromaten mit N-Phthaloyl- α -aminosäurechloriden. **Chem. Ber.**, 121, 117-123, 1988.
- 68 NAREDLA, R. R.; KLUMPP, D. A. Contemporary carbocation chemistry: applications in organic synthesis. **Chem. Rev.**, 113, 6905-6948, 2013.
- 69 KISCHEL, J.; MERTINS, K.; MICHALIK, D.; ZAPF, A.; BELLER, M. A General and Efficient Iron-Catalyzed Benzylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds. **Adv. Synth. Catal.**, 349, 865-870, 2007.

- 70 JANA, U.; BISWAS, S.; MAITI, S. A simple and efficient FeCl_3 -catalyzed direct alkylation of active methylene compounds with benzylic and allylic alcohols under mild conditions. **Tetrahedron Lett.**, 48, 4065 – 4069, 2007.
- 71 JANA, U.; MAITI, S.; BISWAS, S. An efficient FeCl_3 -catalyzed amidation reaction of secondary benzylic and allylic alcohols with carboxamides or p-toluenesulfonamide. **Tetrahedron Lett.**, 49, 858-862, 2008.
- 72 JANA, U.; BISWAS, S.; MAITI, S. Iron (III)-Catalyzed Addition of Benzylic Alcohols to Aryl Alkynes—A New Synthesis of Substituted Aryl Ketones. **Eur. J. Org. Chem.**, 2008, 5798-5804, 2008.
- 73 MAJUMDAR, K. C.; DE, N.; GHOSH, T.; ROY, B. Iron-catalyzed synthesis of heterocycles. **Tetrahedron**, 70, 4827-4868, 2014.
- 74 BONNAMOUR, J.; PIEDRAFITA, M.; BOLM, C. Iron and copper salts in the synthesis of benzo [b] furans. **Adv. Synth. Catal.**, 352, 1577-4868, 2010.
- 75 SARHAN, A. A.; BOLM, C. Iron (III) chloride in oxidative C–C coupling reactions. **Chem. Soc. Rev.**, 38, 2730-2744, 2009.
- 76 Buchwald, S. L.; Bolm, C. On the role of metal contaminants in catalyses with FeCl_3 . **Angew. Chem., Int. Ed.**, 48, 5586-5587, 2009.
- 77 NETO, J. S.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-Promoted Tandem Cyclization of 1, 3-Diynyl Chalcogen Derivatives with Diorganyl Dichalcogenides for the Synthesis of Benzo [b] furan-Fused Selenophenes. **Adv. Synth. Catal.**, 358, 3572-3585, 2016.
- 78 LUZ, E. Q.; SECKLER, D.; ARAÚJO, J. S.; ANGST, L.; LIMA, D. B.; RIOS, E. A. M.; RAMPON, D. S. Fe(III) -Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. **Tetrahedron**, 75, 1258-1266, 2019.
- 79 NIKOLAYCHUK, P.A.; KUVAEVA, A.O. Studying Equilibrium in the Chemical Reaction between Ferric and Iodide Ions in Solution Using a Simple and Inexpensive. **J. Chem. Educ.**, 93, 1267-1269, 2016.
- 80 VRKLJAN, P. B., BAUER, J., & TOMISIC, V. Kinetics and mechanism of iodide oxidation by iron (III): A clock reaction approach. **J. Chem. Educ.**, 85, 1123, 2008.
- 81 AZEREDO, J.B.; GODOI, M.; MARTINS, G.M.; SILVEIRA, C.C.; BRAGA, A.L. A solvent-and metal-free synthesis of 3-chalcogenyl-indoles employing DMSO/I_2 as an eco-friendly catalytic oxidation system. **J. Org. Chem.**, 79, 4125-4130, 2014.
- 82 YADAV, S.; MANJARE, S. T.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Transition metal mediated formation of dicationic diselenides stabilised by N-heterocyclic carbenes: designed synthesis. **Dalton Trans.**, 45, 12015-12027, 2016.

83 YANG, Z.-J.; HU, B.-L.; DENG, C.-L.; ZHANG, X.-G. Iron-Promoted Electrophilic Annulation of Aryl Enynes with Disulfides or Diselenides Leading to Polysubstituted Naphthalenes. **Adv. Synth. Catal.**, 356, 1962-1966, 2014.

84 KASSAEE, M. Z.; MOTAMEDI, E.; MOVASSAGH, B.; POURSADEGHI, S. Iron-catalyzed formation of C–Se and C–Te bonds through cross coupling of aryl halides with Se (0) and Te (0)/nano-Fe₃O₄@ GO. **Synthesis**, 45, 2337-2342, 2013.

85 YU, L.; REN, L.; YI, R.; WU, Y.; CHEN, T.; GUO, R. Iron salt, a cheap, highly efficient and environment-friendly metal catalyst for Se–Se bond cleavage and the further reaction with methylenecyclopropanes under mild conditions. **J. Organomet. Chem.**, 696, 2228-2233, 2011.

86 TAMRES, M. BHAT, S.N. Vapor-phase charge-transfer complexes. VII. Iodine complexes with diethyl sulfide and dimethyl sulfide. **J. Am. Chem. Soc.**, 94, 2577-2582, 1972.

87 FANG, X. L.; TANG, R. Y.; ZHONG, P.; LI, J. H. Iron-catalyzed sulfenylation of indoles with disulfides promoted by a catalytic amount of iodine. **Synthesis**, 24, 4183-4189, 2009.

88 YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, Y. J.; PRANEETH, K. Iron (III) chloride: A versatile catalyst for the practical synthesis of 3-sulphenylindoles. **Synthesis**, 2009, 1520-1524, 2009.

86 SOLÉ, D.; FERNÁNDEZ, I. In **Advances in Transition-Metal Mediated Heterocyclic Synthesis**, Cambridge: Academic Press, 2018.

87 BALASUBRAMANIYAN, V. Peri Interaction in naphthalene derivatives. **Chem. Rev.**, 66, 567-641, 1966.

88 HAYASHI, S.; YAMANE, K.; NAKANISHI, W. H/D Isotope Effect on ⁷⁷Se NMR Chemical Shifts in 8-Methyl-1-(arylselanyl) naphthalenes and Related Selenides: Nonbonded C—H—Se Through-Space Versus Through-Bond Mechanisms. **Phosphorus Sulfur**, 184, 1481-1495, 2009.

89 ALYEA, H. N. Hydrolysis of FeCl₃. Dem. 613. **J. Chem. Educ.**, 46, A355, 1969.

90 GANDEEPAN, P.; KOELLER, J.; ACKERMANN, L. Expedient C–H chalcogenation of indolines and indoles by positional-selective copper catalysis. **ACS Catal.**, 7, 1030-1034, 2017.

91 GUO, T.; WEI, X. N.; WANG, H. Y.; ZHU, Y. L.; ZHAO, Y. H.; MA, Y. C. Copper-catalyzed chalcogenation of imidazoheterocycles with sulfur/selenium powder and coumarinyl triflates. **Org. Biomol. Chem.**, 15, 9455-9464, 2017.

92 FINN, M. G.; FOKIN, V. V. Click chemistry: function follows form. **Chem. Soc. Rev.**, 39, 1231-1232, 2010.

- 93 BECER, C. R.; HOOGENBOOM, R.; SCHUBERT, U. S. Click chemistry beyond metal-catalyzed cycloaddition. **Angew. Chem. Int. Ed.**, 48, 4900-4908, 2009.
- 94 JOHN, J.; THOMAS, J.; DEHAEN, W. Organocatalytic routes toward substituted 1, 2, 3-triazoles. **Chem. Commun.**, 51, 10797-10806, 2015.
- 95 HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. **Chem. Soc. Rev.**, 39, 1302-1315, 2010.
- 96 SCHULZE, B.; SCHUBERT, U. S. Beyond click chemistry–supramolecular interactions of 1, 2, 3-triazole. **Chem. Soc. Rev.**, 43, 2522-2571, 2014.
- 97 NANDIVADA, H.; JIANG, X.; LAHANN, J. Click chemistry: versatility and control in the hands of materials scientists. **Adv. Mater.**, 19, 2197-2208, 2007.
- 98 EL-SAGHEER, A. H.; BROWN, T. Click chemistry with DNA. **Chem. Soc. Rev.**, 39, 1388-1405, 2010.
- 99 THIRUMURUGAN, P.; MATOSIUK, D.; JOZWIAK, K. Click chemistry for drug development and diverse chemical–biology applications. **Chem. Rev.**, 113, 4905-4979, 2013.
- 100 LEVEN, M.; HELD, J.; DUFFY, S.; TSCHAN, S.; SAX, S.; KAMBER, J.; BARTH, S. Blood schizontocidal and gametocytocidal activity of 3-hydroxy-N'-arylidene-propanehydrazonamides: a new class of antiplasmodial compounds. **J. Med. Chem.**, 57, 7971-7976, 2014.
- 101 Manohar, S.; Khan, S. I.; Rawat, D. S. Synthesis of 4-aminoquinoline-1, 2, 3-triazole and 4-aminoquinoline-1, 2, 3-triazole-1, 3, 5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents. **Chem. Biol. Drug Des.**, 78, 124-136, 2011.
- 102 DA SILVA JUNIOR, E. N.; DE MELO, I. M.; DIOGO, E. B.; COSTA, V. A.; DE SOUZA FILHO, J. D.; VALENÇA, W. O.; DOS SANTOS, M. R. On the search for potential anti-Trypanosoma cruzi drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1, 2, 3-triazolic naphthoquinoidal compounds obtained by click chemistry reactions. **Eur. J. Med. Chem.**, 52, 304-312, 2012.
- 103 NEUKOM, J. D.; PERCH, N. S.; WOLFE, J. P. Intramolecular Alkene Aminopalladation Reactions of (dppf)Pd(Ar)[N(Ar¹)(CH₂)₃CH=CH₂] Complexes. Insertion of Unactivated Alkenes into Pd–N Bond. **J. Am. Chem. Soc.**, 132, 6276-6277, 2010.
- 104 ANDRADE, S. N.; EVANGELISTA, F. C.; SECKLER, D.; MARQUES, D. R.; FREITAS, T. R.; NUNES, R. R.; TARANTO, A. G. Synthesis, cytotoxic activity, and mode of action of new Santacruzamate A analogs. **Med. Chem. Res.**, 27, 2397-2413, 2018.

- 105 TSUZUKI, Y.; NGUYEN, T. K. N.; GARUD, D. R.; KUBERAN, B.; KOKETSU, M. 4-Deoxy-4-fluoro-xyloside derivatives as inhibitors of glycosaminoglycan biosynthesis. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 20, 7269-7273, 2010.
- 107 ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5 ed. Oxford: Elsevier, 2009.
- 108 DETTMER-WILDE, K. **Practical Gas Chromatography – A comprehensive Reference**. 1 ed. Berlin: Springer, 2014.
- 109 SWETHA, M.; RAMANA, P. V.; SHIRODKAR, S. G. **Organic Preparations and Procedures International**, 3, 348, 201.
- 110 HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 210-216, 2005.
- 111 REICH, HANS J.; HONDAL, ROBERT J. Why nature chose selenium. **ACS Chem. Biol**, 11, 821-841, 2016.
- 112 BALABADRA, S.; KOTNI, M.; MANGA, V.; ALLANKI, A. D.; PRASAD, R.; SIJWALI, P. S. Saikrishna et al. Synthesis and evaluation of naphthyl bearing 1, 2, 3-triazole analogs as antiplasmodial agents, cytotoxicity and docking studies. **Bioorg. Med. Chem.**, 25, 221-232, 2017.

10 ANEXO 1 – ESPECTROS SELECCIONADOS

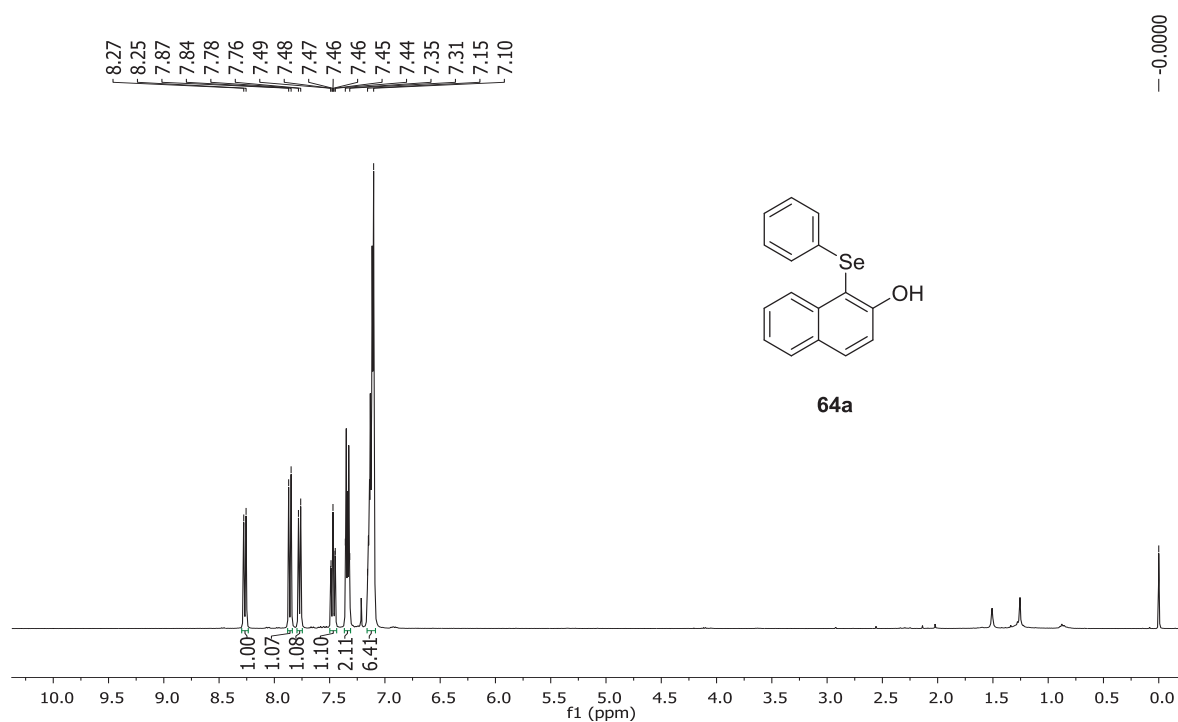


Figura 14: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(fenilseleno)-2-naftol (64a).

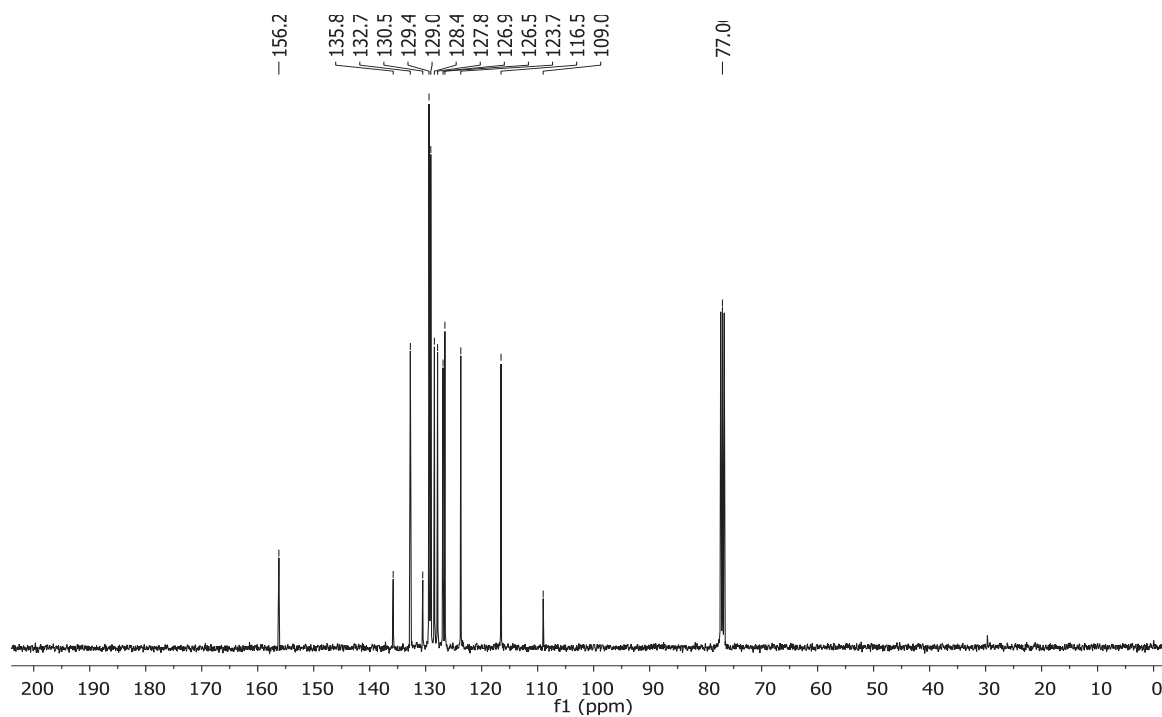


Figura 15: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(fenilseleno)-2-naftol (64a).

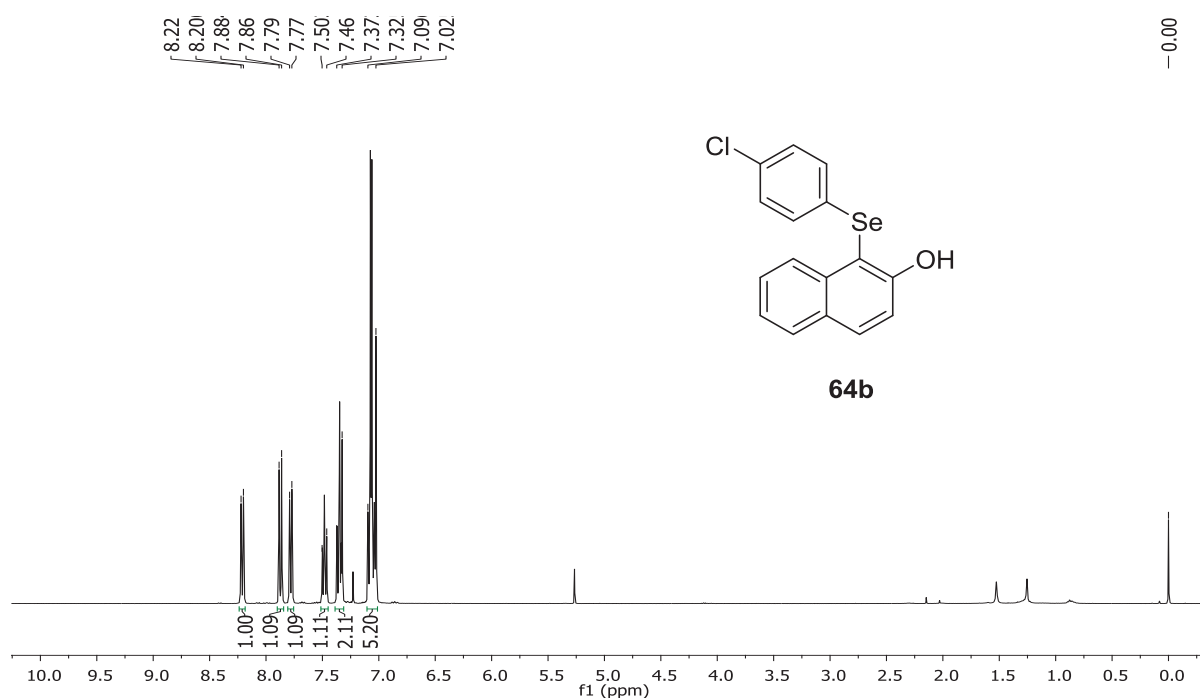


Figura 16: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofenilseleno)-2-naftol (64b).

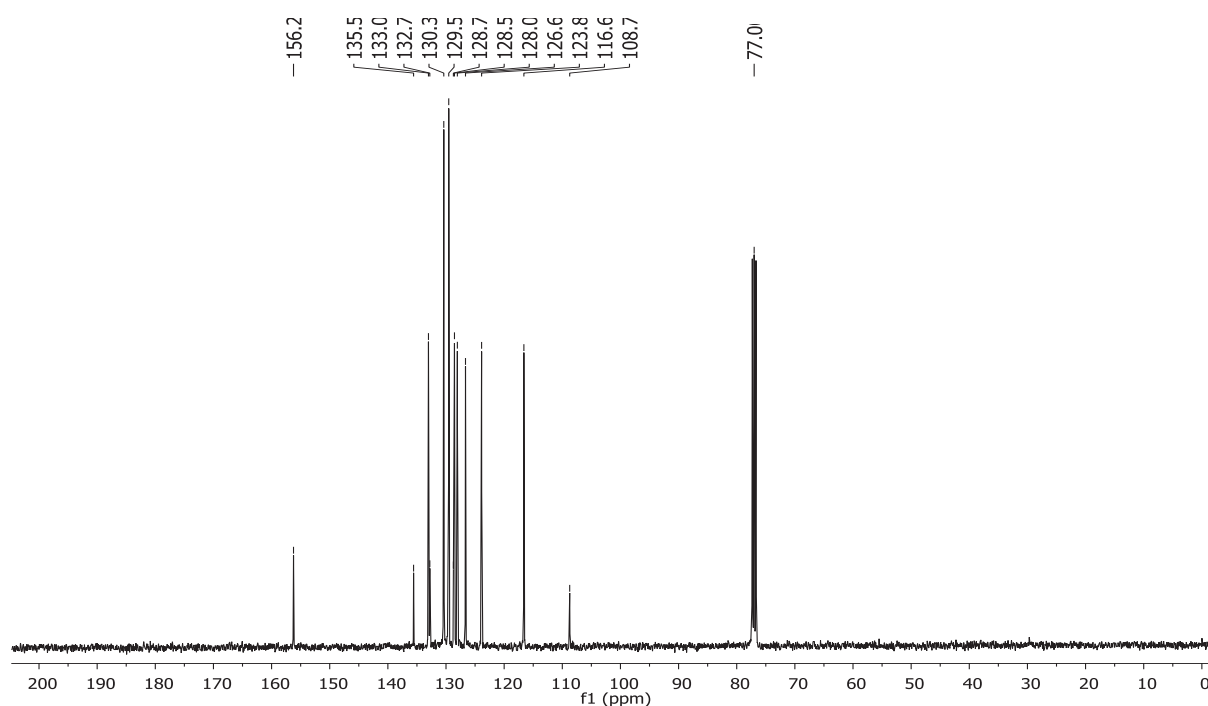


Figura 17: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofenilseleno)-2-naftol (64b).

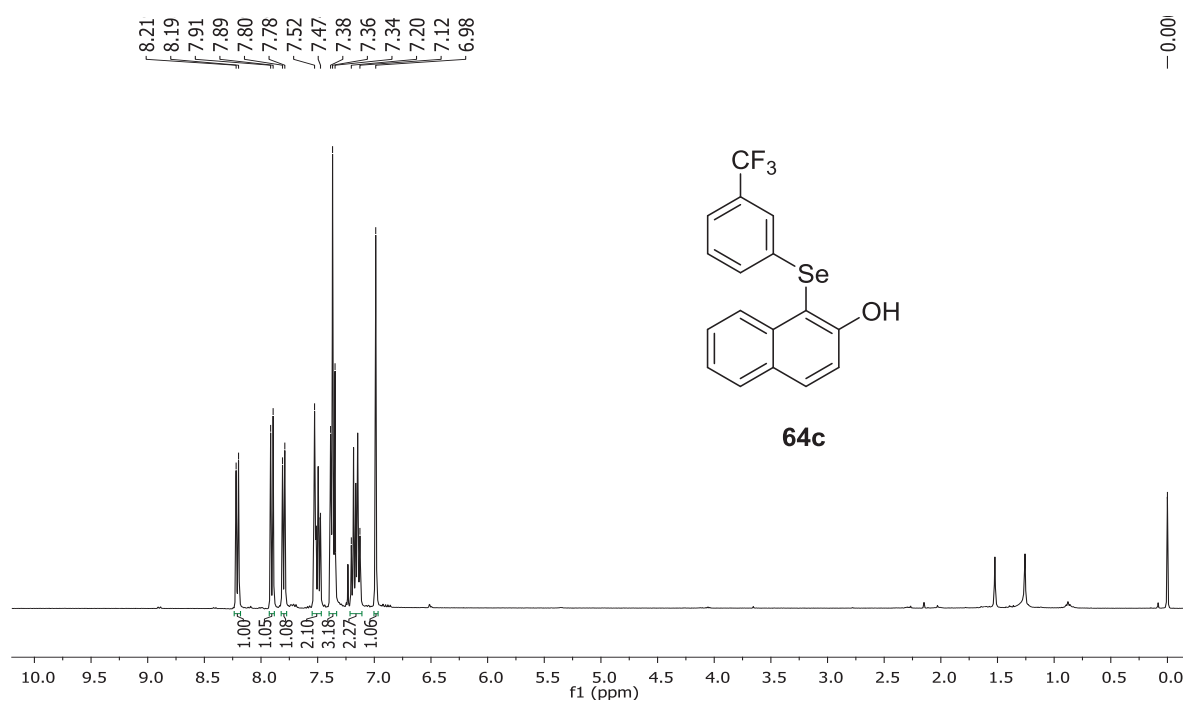


Figura 18: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-2-naftol (64c).

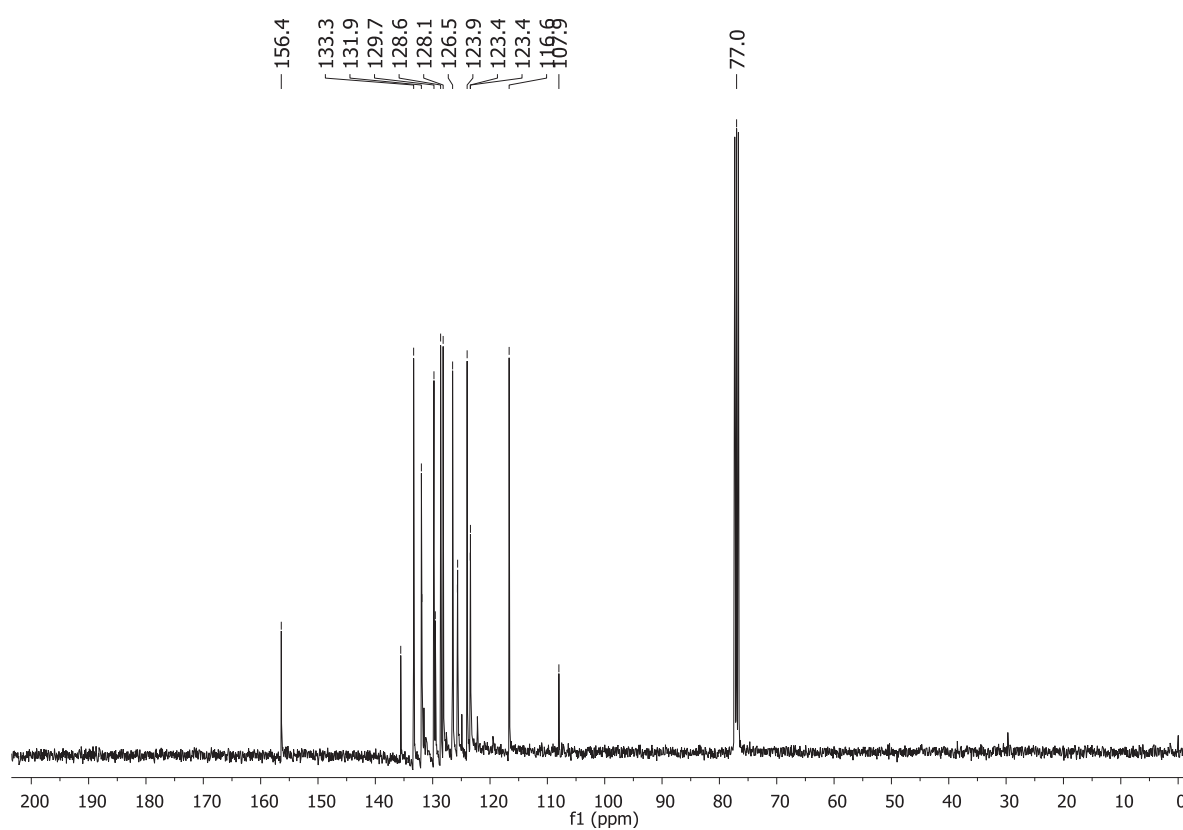


Figura 19: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-2-naftol (64c).

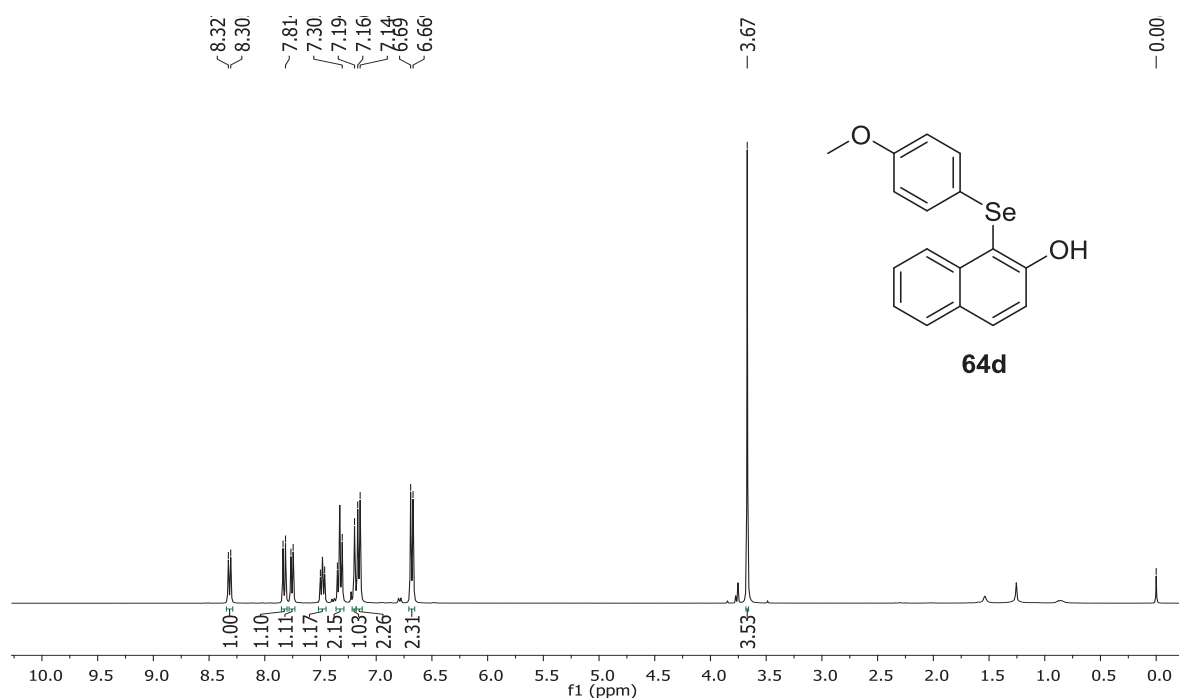


Figura 20: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metóxfenilseleno)-2-naftol (64d).

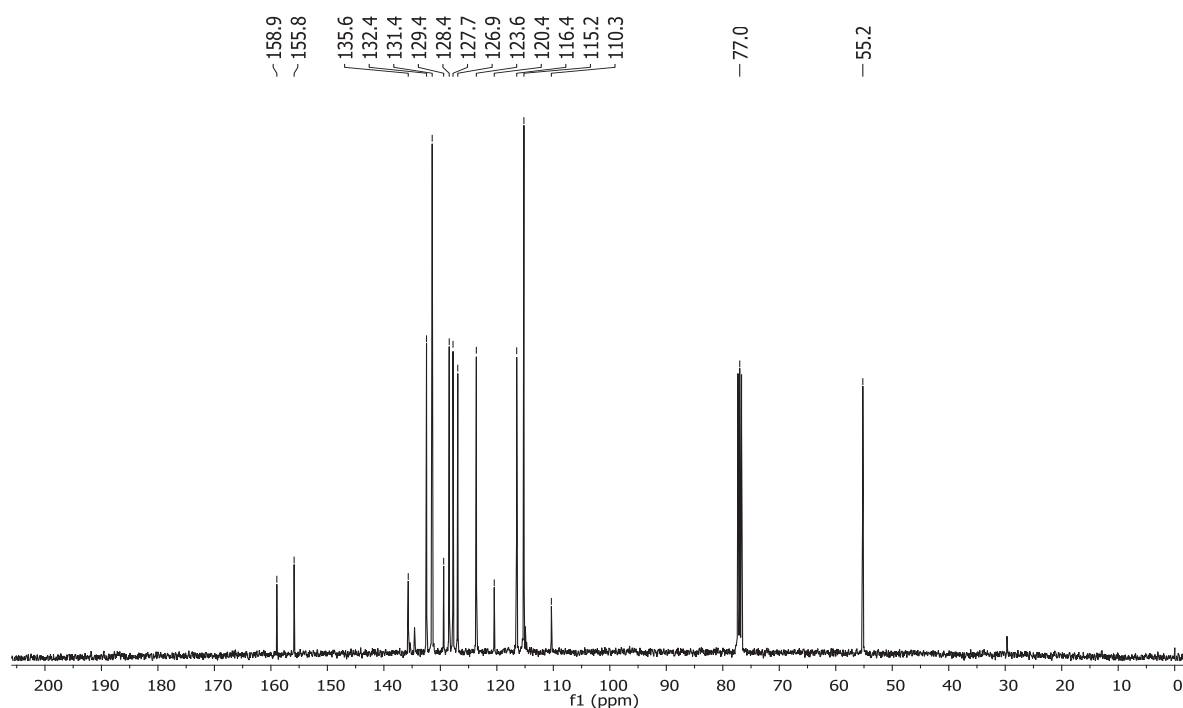


Figura 21: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metóxfenilseleno)-2-naftol (64d).

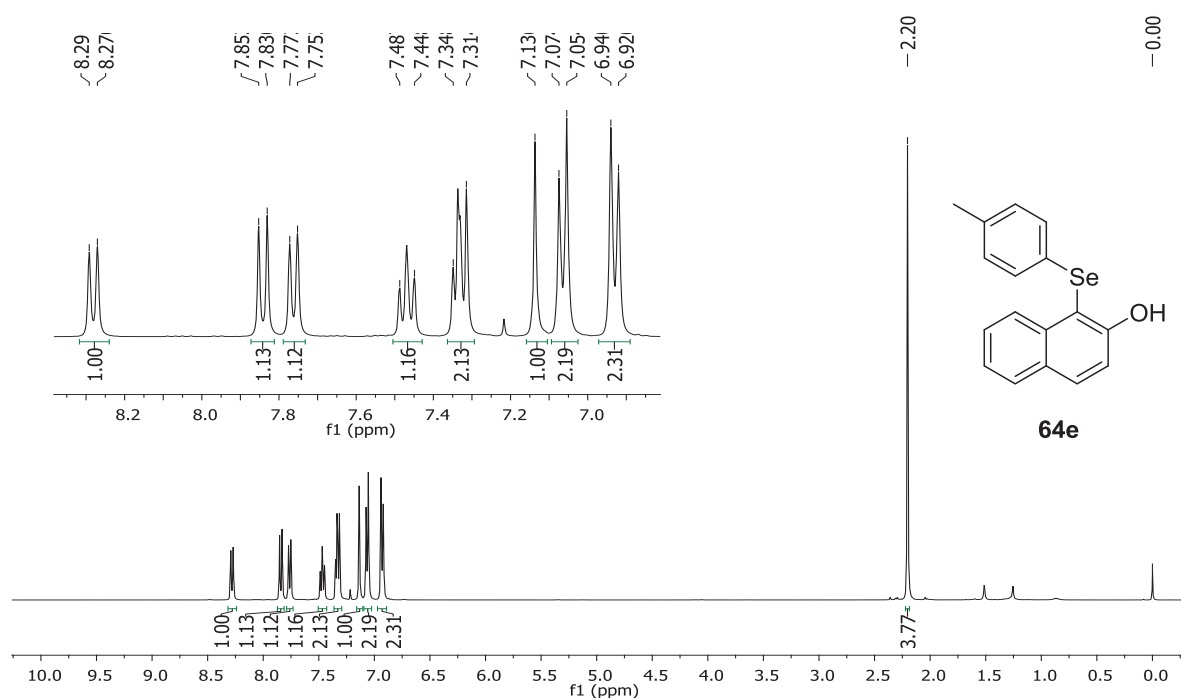


Figura 22: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(p-toluiselieno)-2-naftol (64e).

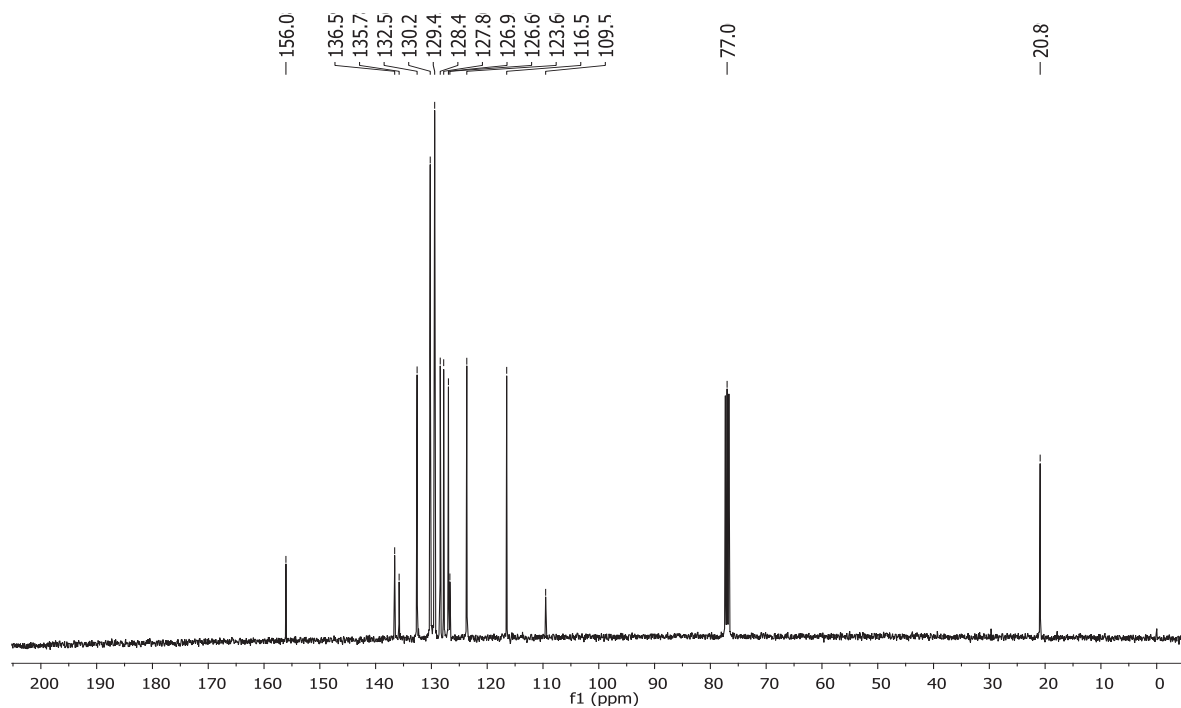


Figura 23: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(p-toluiselieno)-2-naftol (64e).

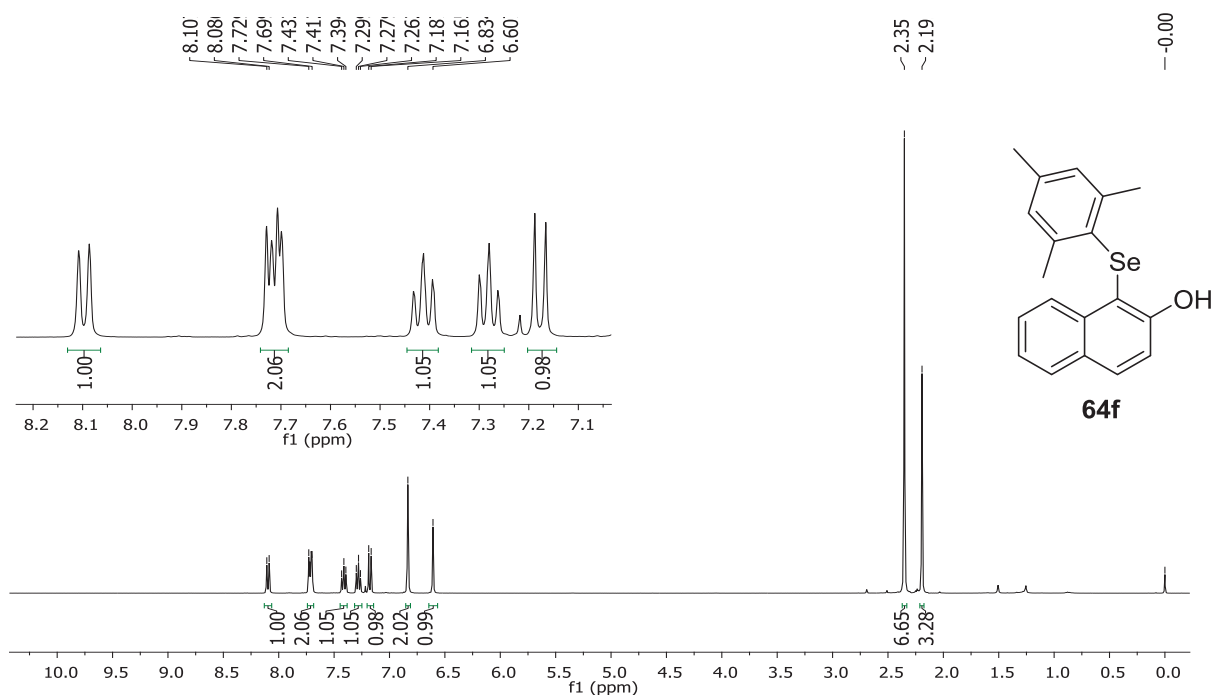


Figura 24: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(mesitilseleno)-2-naftol (64f).

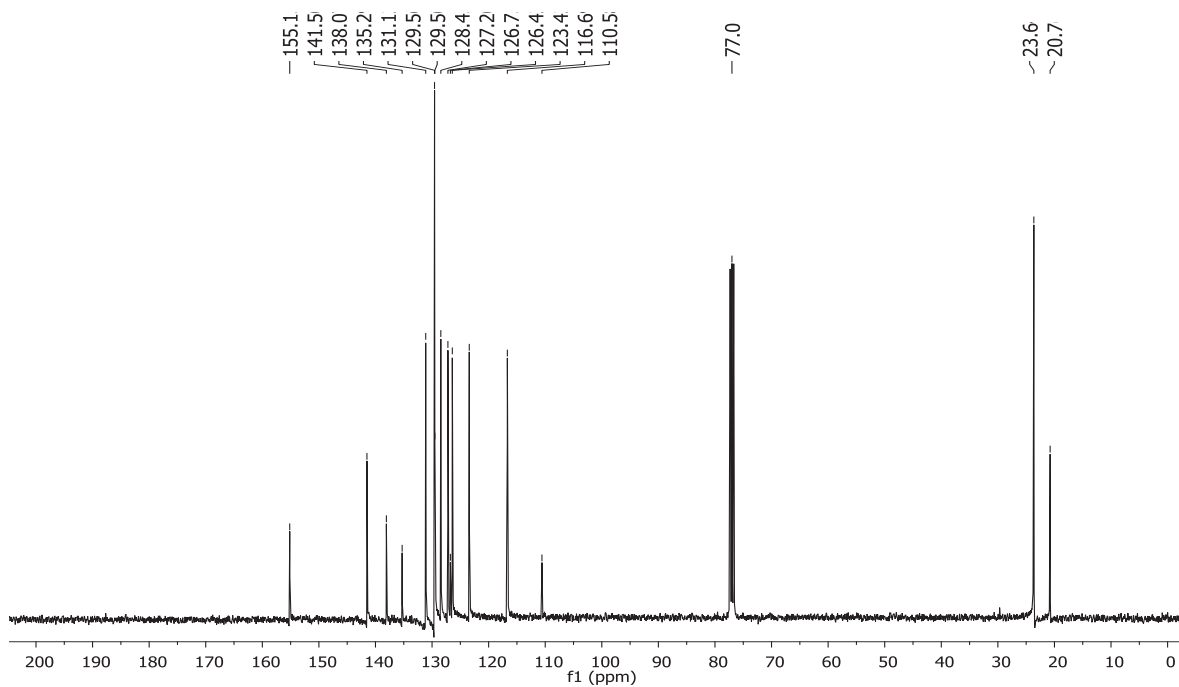


Figura 25: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(mesitilseleno)-2-naftol (64f).

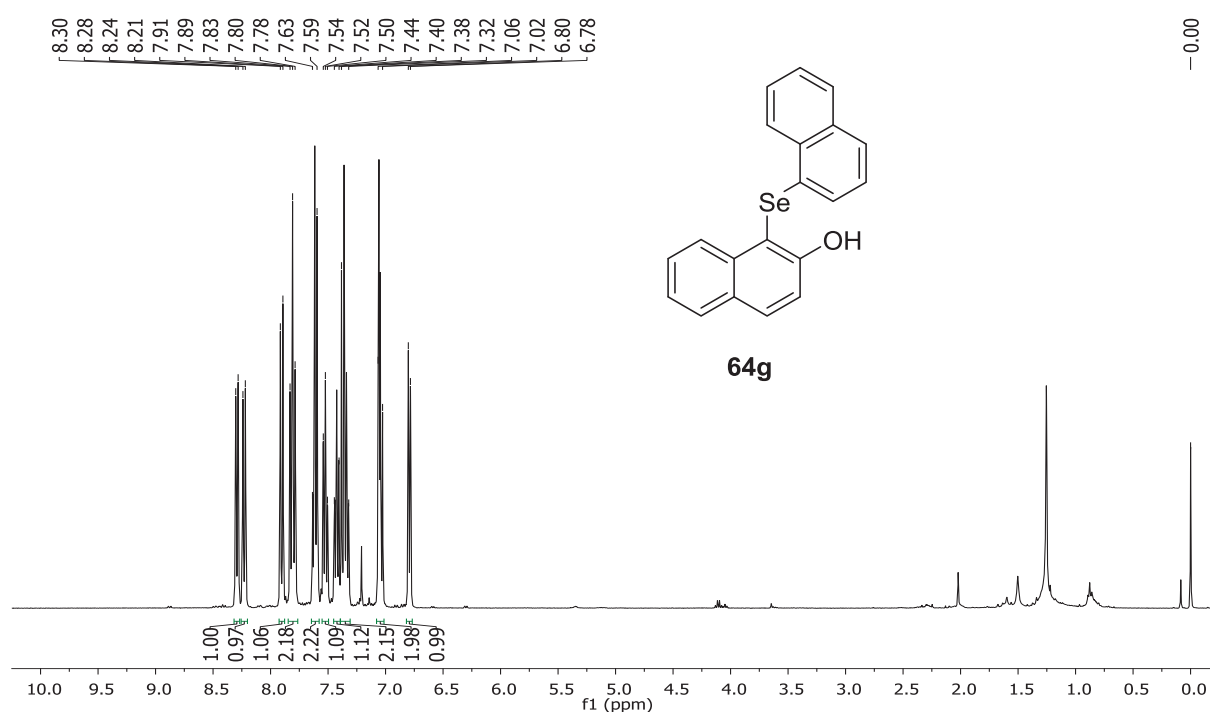


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(naftil-1-seleno)-2-naftol (64g).

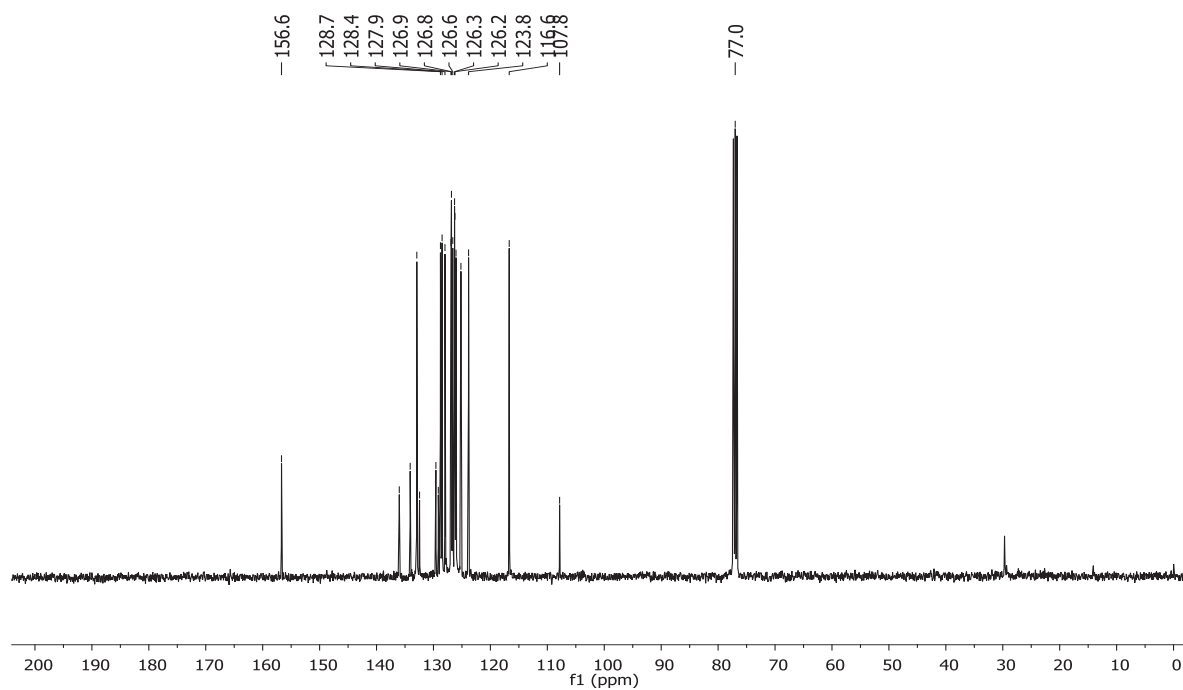


Figura 27: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(naftil-1-seleno)-2-naftol (64g).

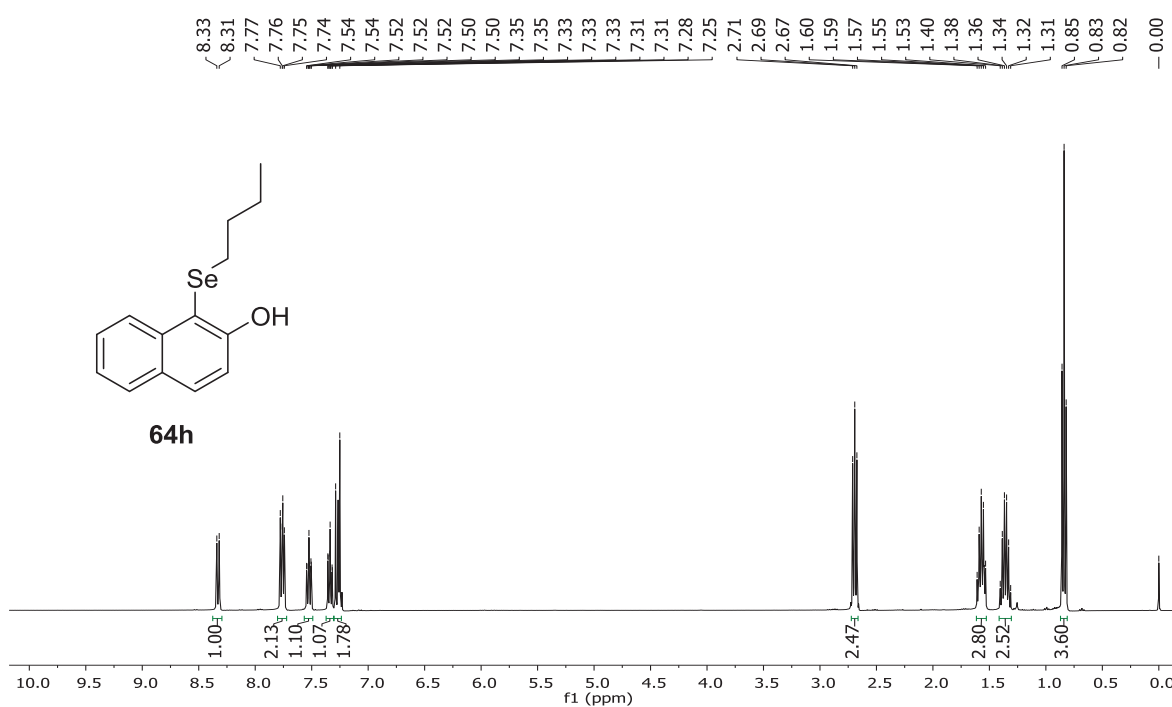


Figura 28: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(butilseleno)-2-naftol (64h).

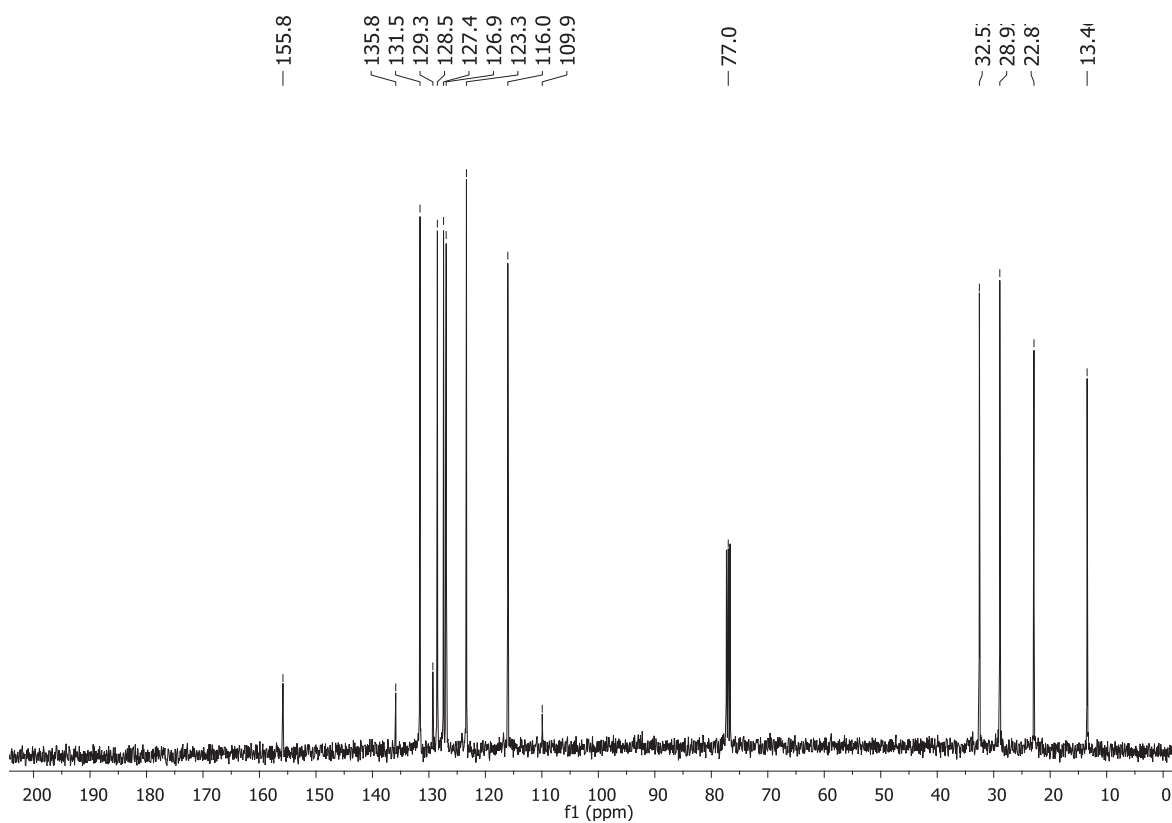


Figura 29: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(butilseleno)-2-naftol (64h).

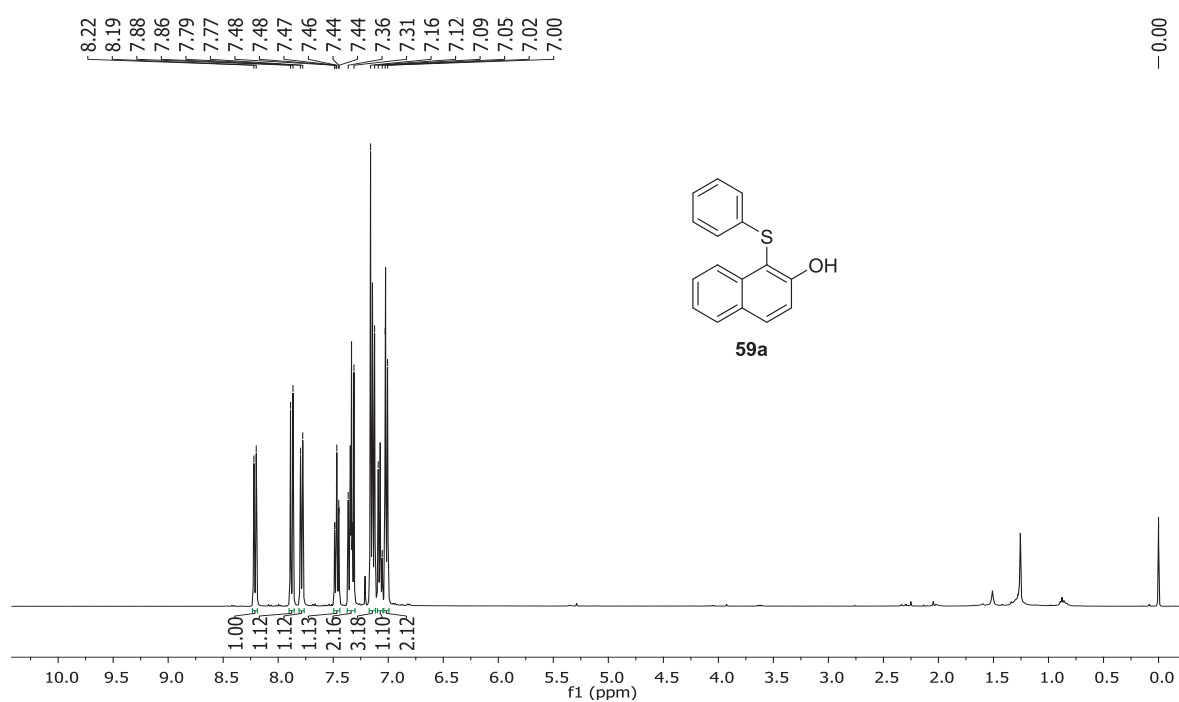


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(feniltio)-2-naftol (59a).

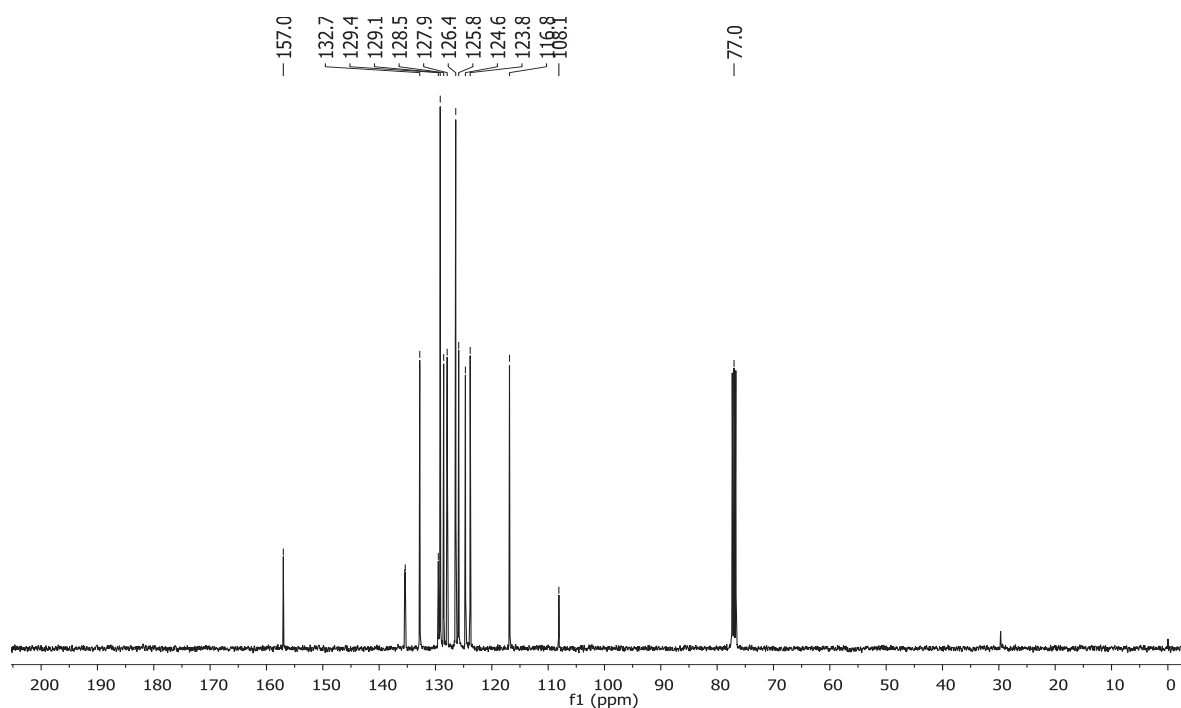


Figura 31: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(feniltio)-2-naftol (59a).

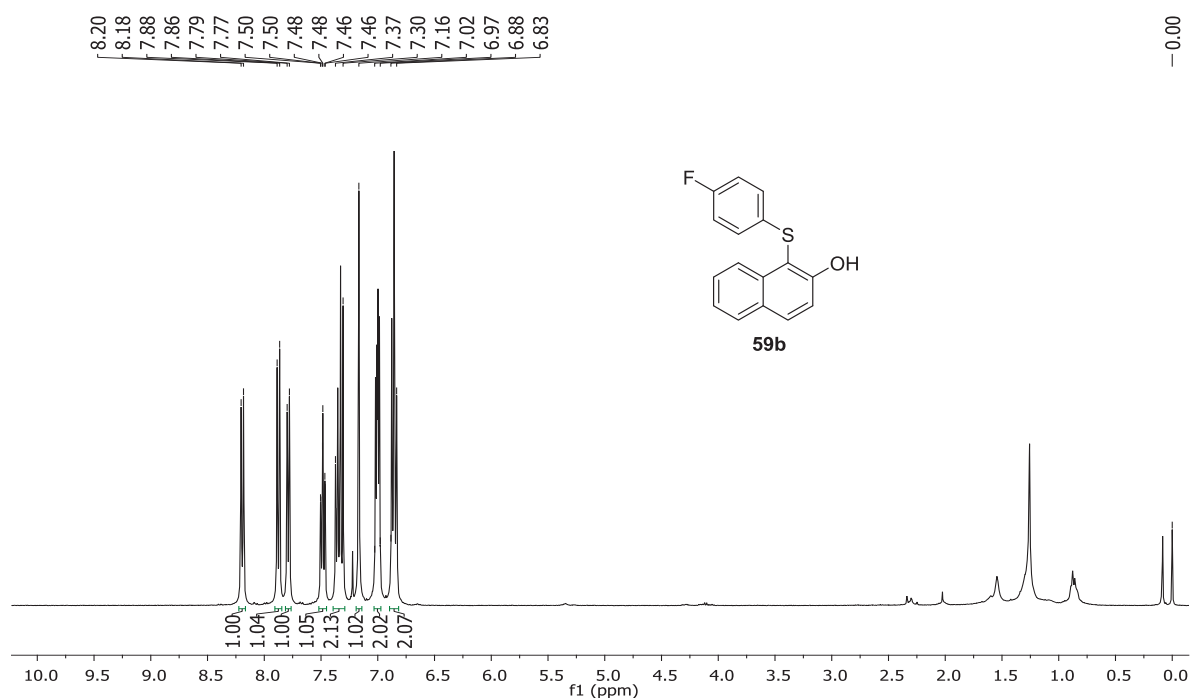


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-fluorofeniltio)-2-naftol (59b).

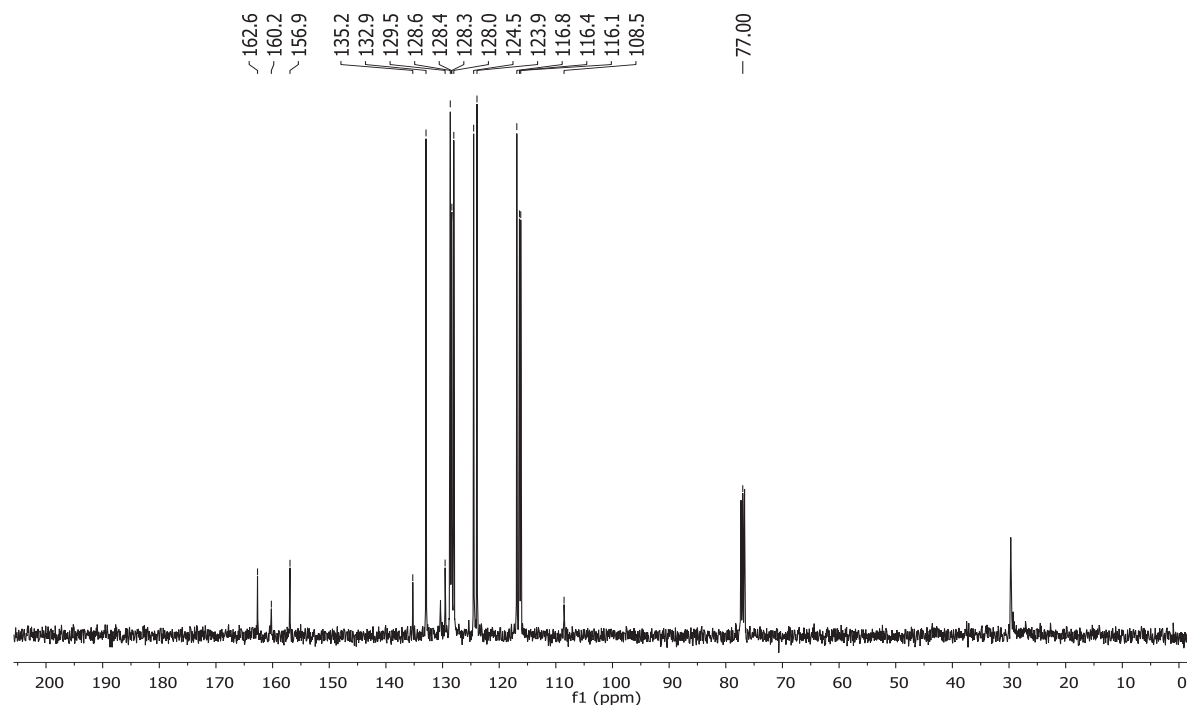


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-fluorofeniltio)-2-naftol (59b).

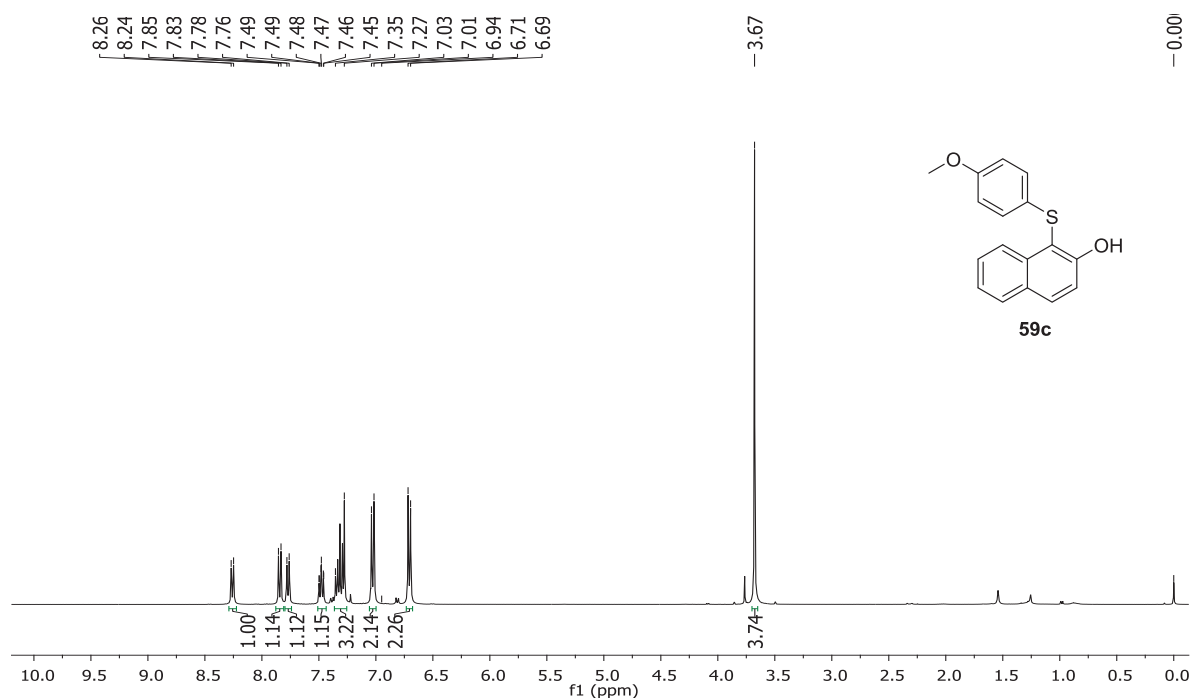


Figura 34: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metóxfeniltio)-2-naftol (59c)

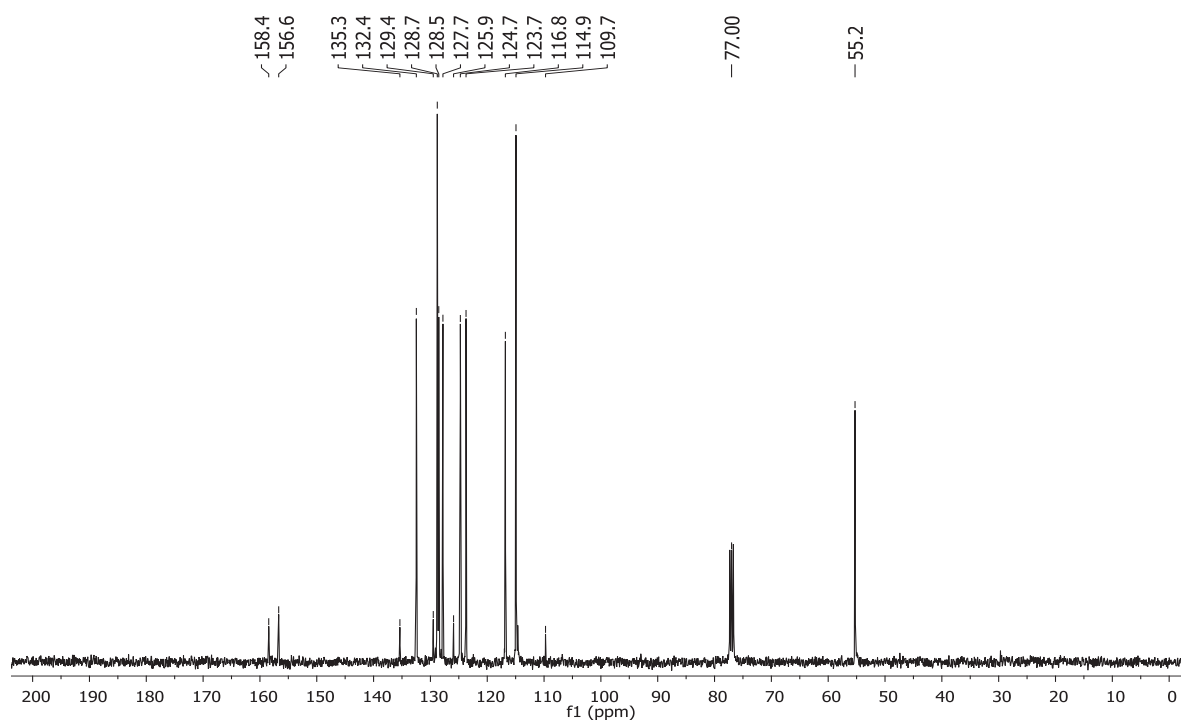


Figura 35: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-metóxfeniltio)-2-naftol (59c).

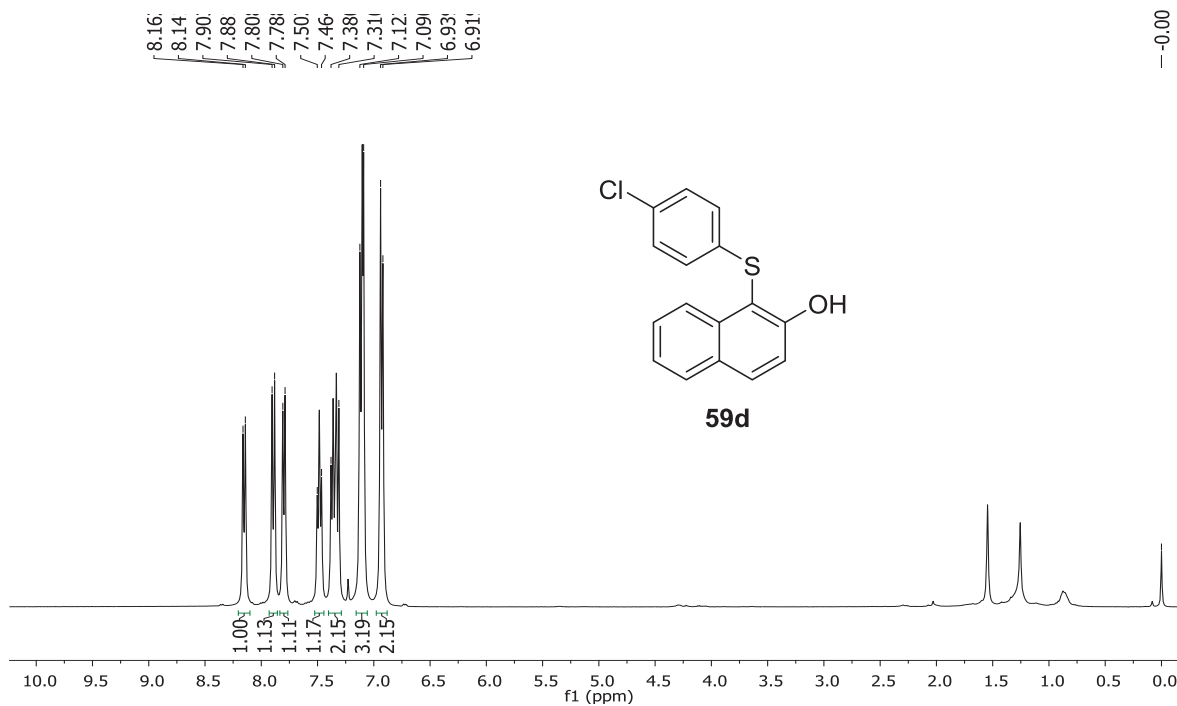


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofeniltio)-2-naftol (59d).

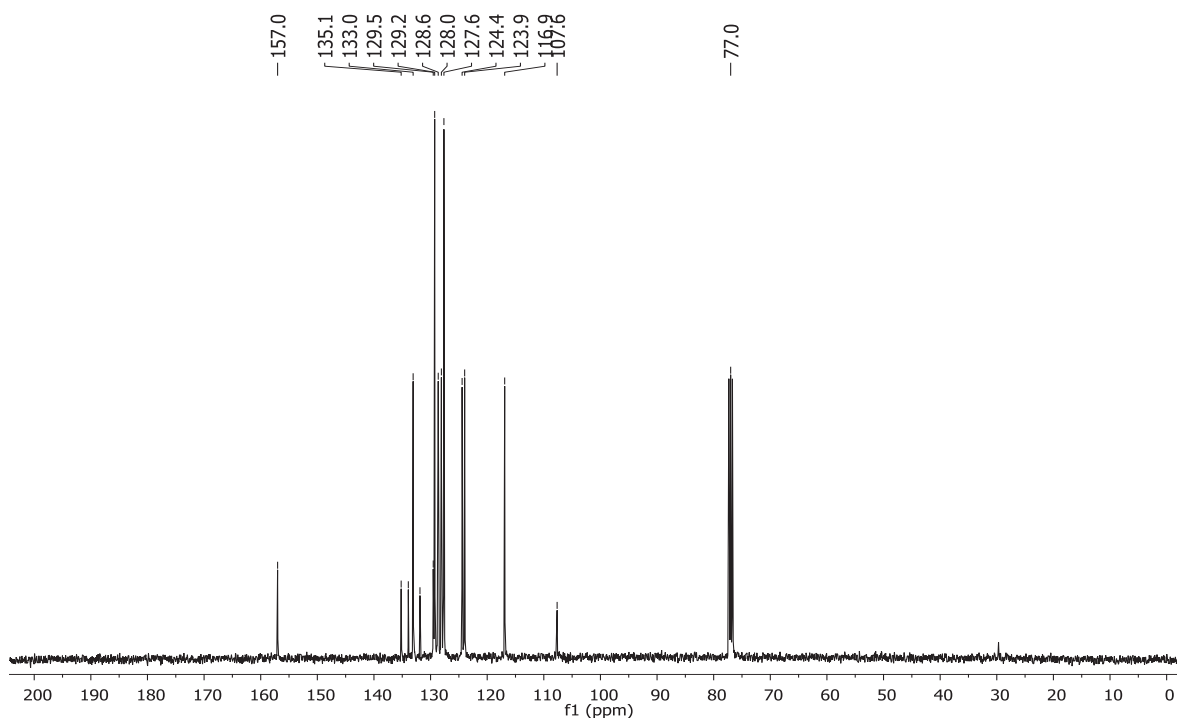


Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-(4-clorofeniltio)-2-naftol (59d).

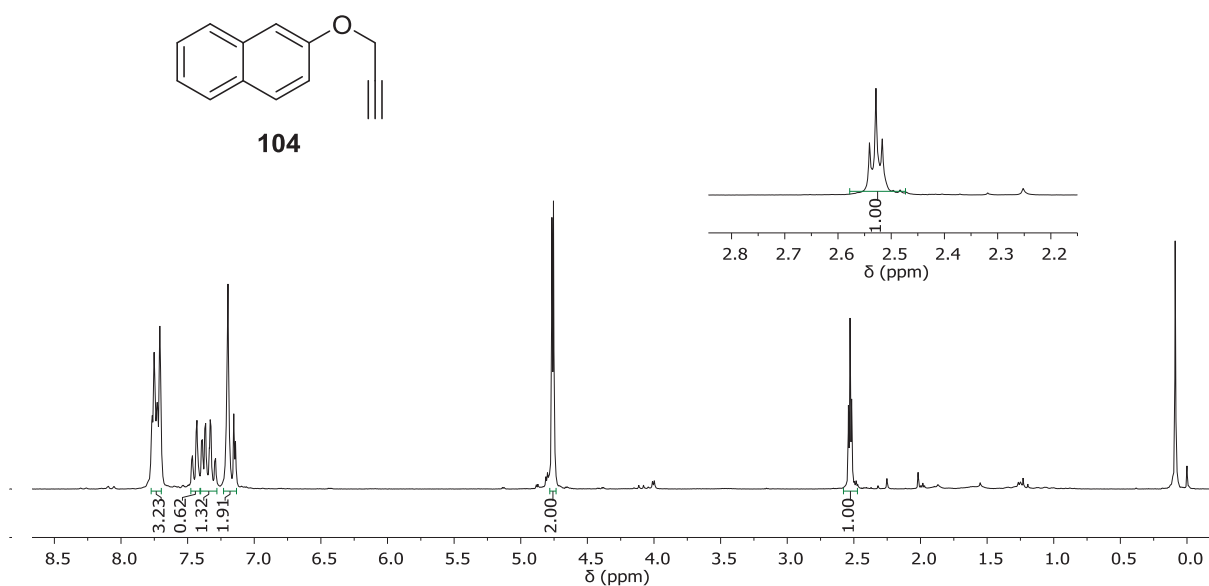


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (104).

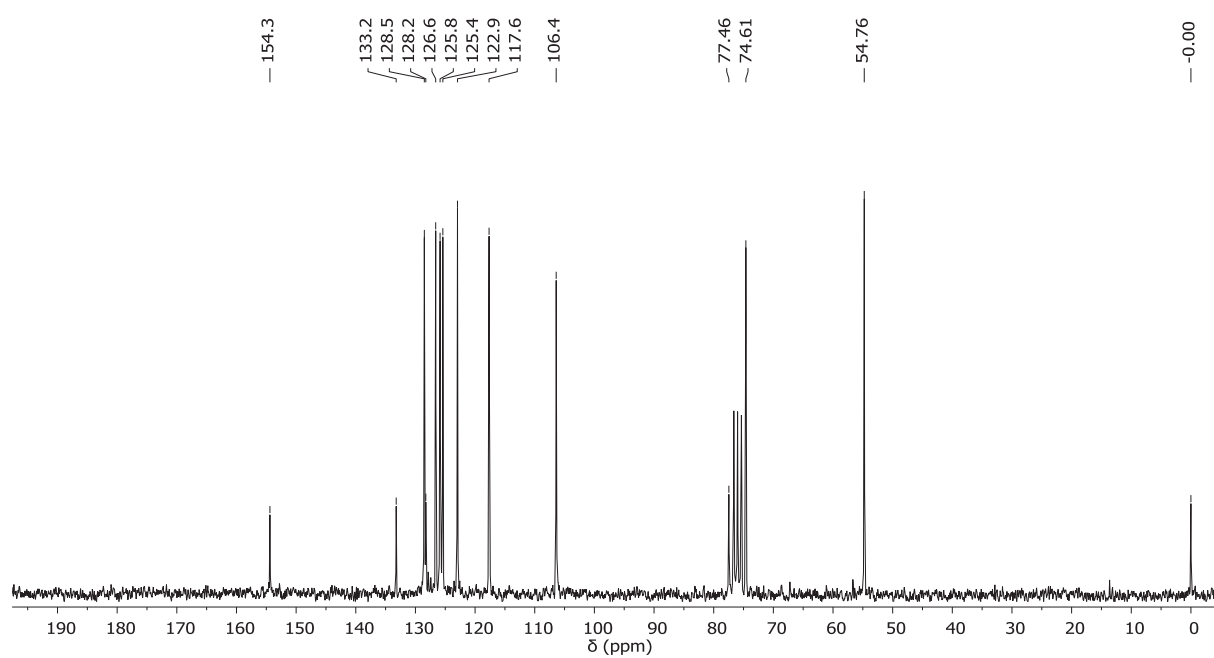


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(2-propin-1-iloxi)naftaleno (104).

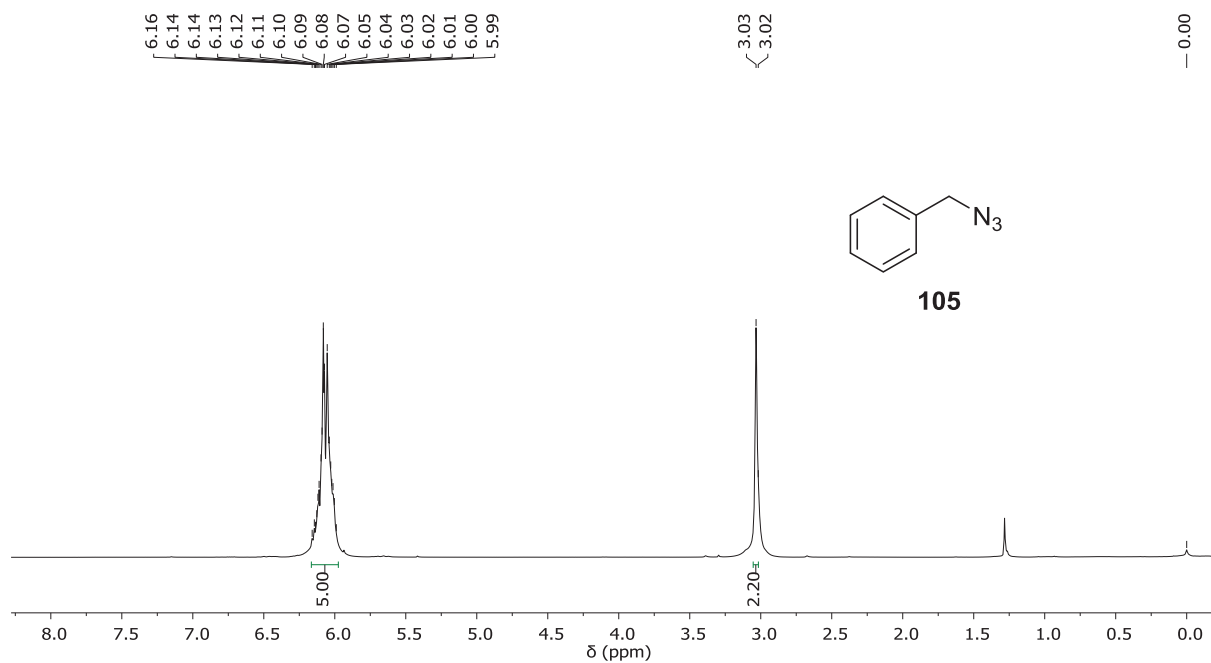


Figura 40: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (azidometil)benzeno (**105**).

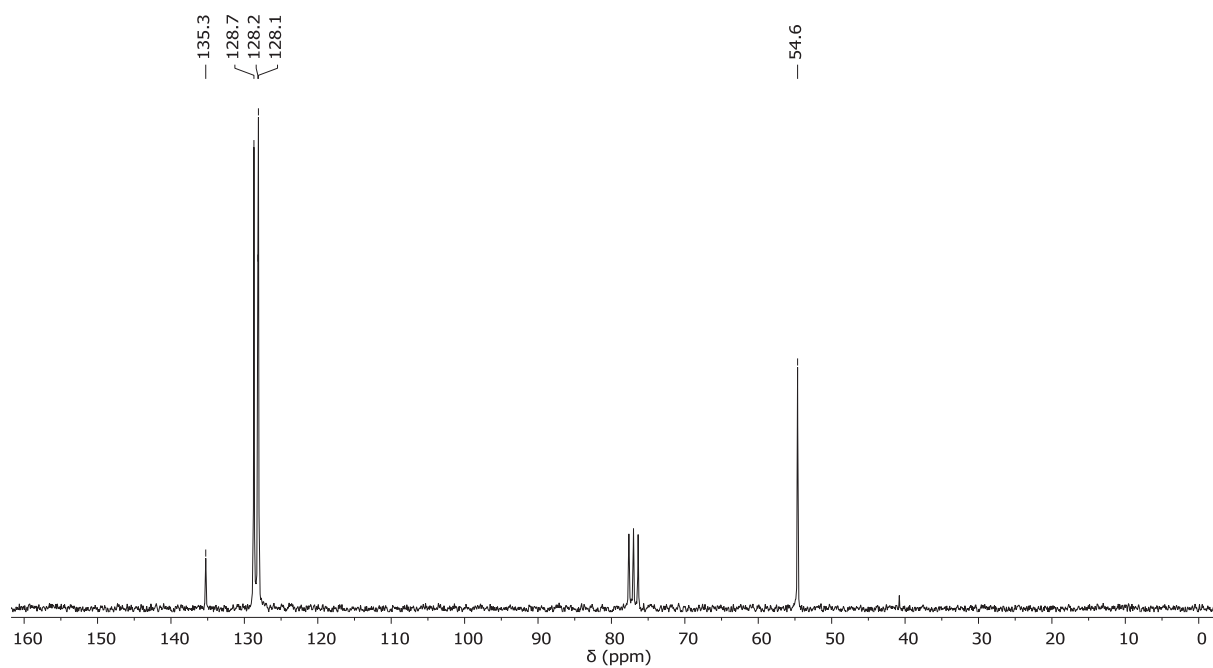


Figura 41: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (azidometil)benzeno (**105**).